

jp2004525877/pn

L3 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2006 THE THOMSON CORP on STN  
ACCESSION NUMBER: 2002-599571 [64] WPINDEX  
DOC. NO. CPI: C2002-169395  
TITLE: Stimulating glycosaminoglycan and/or proteoglycan  
synthesis by fibroblasts and/or keratinocytes using new  
or known C-glycoside derivatives, useful in cosmetics or  
dermatology, e.g. for combating skin aging.  
DERWENT CLASS: B03 B04 D21 E13  
INVENTOR(S): BRETON, L; DALKO, M  
PATENT ASSIGNEE(S): (OREA) L'OREAL SA  
COUNTRY COUNT: 101  
PATENT INFORMATION:

| PATENT NO   | KIND | DATE     | WEEK      | LA | PG  | MAIN       | IPC |
|---|------|----------|-----------|----|-----|------------|-----|
| WO 2002051828   | A2   | 20020704 | (200264)* | FR | 74  | C07D309-10 |     |
| RW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ<br>NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZM ZW  |      |          |           |    |     |            |     |
| W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK<br>DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR<br>KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT<br>RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM<br>ZW |      |          |           |    |     |            |     |
| FR 2818547  | A1   | 20020628 | (200264)  |    |     | A61K007-48 |     |
| EP 1345919  | A2   | 20030924 | (200363)  | FR |     | C07D309-10 |     |
| R: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT<br>RO SE SI TR   |      |          |           |    |     |            |     |
| US 2004048785   | A1   | 20040311 | (200419)  |    |     | A61K031-70 |     |
| AU 2002226486   | A1   | 20020708 | (200427)  |    |     | C07D309-10 |     |
| JP 2004525877   | W    | 20040826 | (200456)  |    | 129 | C07D307-20 | <-- |

APPLICATION DETAILS:

| PATENT NO     | KIND       | APPLICATION    | DATE     |
|---------------|------------|----------------|----------|
| WO 2002051828 | A2         | WO 2001-FR4166 | 20011221 |
| FR 2818547    | A1         | FR 2000-16997  | 20001222 |
| EP 1345919    | A2         | EP 2001-995766 | 20011221 |
|               |            | WO 2001-FR4166 | 20011221 |
| US 2004048785 | A1 Cont of | WO 2001-FR4166 | 20011221 |
|               |            | US 2003-463323 | 20030618 |
| AU 2002226486 | A1         | AU 2002-226486 | 20011221 |
| JP 2004525877 | W          | WO 2001-FR4166 | 20011221 |
|               |            | JP 2002-552923 | 20011221 |

FILING DETAILS:

| PATENT NO     | KIND        | PATENT NO     |
|---------------|-------------|---------------|
| EP 1345919    | A2 Based on | WO 2002051828 |
| AU 2002226486 | A1 Based on | WO 2002051828 |
| JP 2004525877 | W Based on  | WO 2002051828 |

PRIORITY APPLN. INFO: FR 2000-16997 20001222  
INT. PATENT CLASSIF.:

MAIN: A61K007-48; A61K031-70; C07D307-20; C07D309-10  
SECONDARY: A61K007-00; A61K007-06; A61K031-341; A61K031-351;  
A61K038-16; A61P017-12; A61P017-16; A61P043-00;  
C07H003-02; C07H005-06

BASIC ABSTRACT:

WO 200251828 A UPAB: 20021007

NOVELTY - Cosmetic, dermatological or pharmaceutical use of C-glycoside derivatives (I) for stimulating the synthesis of glycosaminoglycans containing a D-glucosamine and/or N-acetyl glucosamine residue (GAG's) and/or proteoglycans (PG's) by fibroblasts and/or keratinocytes is new. Some compounds (I) are new.

DETAILED DESCRIPTION - Use of C-glycoside derivatives of formula (I) is claimed in a cosmetic, dermatological or pharmaceutical composition (also containing a suitable medium) for stimulating the synthesis of glycosaminoglycans containing a D-glucosamine and/or N-acetyl glucosamine residue (GAG's) and/or proteoglycans (PG's) by fibroblasts and/or keratinocytes.

S = mono- or polysaccharide residue (comprising 1-20 (preferably 1-6) sugar units in pyranose and/or furanose form and of the D- and/or L-series), having at least one free hydroxy function and/or at least one free or protected amine function, the Sac to -CH<sub>2</sub>X bond being a C-anomeric bond;

X = C(O), CH(OH), CH(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>), CHR' or C(=CHR');

R = saturated or unsaturated alkyl, perfluoroalkyl or hydrofluoroalkyl chain or cycloalkyl, perfluorocycloalkyl or fluorocycloalkyl ring (all of 1-18C) or phenyl or benzyl, all (i) optionally interrupted by one or more of O, S, N and Si and (ii) optionally substituted (os) by one or more of OR'<sub>1</sub>, SR'<sub>1</sub>, NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, COOR'<sub>2</sub>, CONHR'<sub>2</sub>, CN, halo, perfluoroalkyl, hydrofluoroalkyl, os cycloalkyl, os aryl and os heterocyclyl;

R', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, OH or as for R; and

R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub> = H or OH; or saturated or unsaturated alkyl, perfluoroalkyl or hydrofluoroalkyl, all of 1-30C.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for:

(1) (I) as new compounds, provided that (i) S is other than D-glucose, D-cellobiose or D-mannose if -XR is -COMe and (ii) the following compounds are excluded: 1-(2-acetamido-2-deoxy- alpha -D-galactopyranosyl)-octane, 1-(2-acetamido-2-deoxy- alpha -D-glucopyranosyl)-octane, 1-( alpha -D-glucopyranosyl)-2-phenyl-ethane, 1-( alpha - or beta -C-D-glucopyranosyl)-propane, 1-( alpha - or beta -C-D-glucopyranosyl)-2,3-propanediol, 1-(2-deoxy- alpha - or beta -C-D-glucopyranosyl)-2,3-propanediol, 1-(C- beta -D-galactopyranosyl)-propane, 1-(C- beta -D-ribopyranosyl)-n-propanone, C- beta -D-xylopyranosides of formula (I') and C-disaccharides of formulae (I'') and (I'''); and

(2) the preparation of the new compounds (I).

R<sub>3</sub> = 3-20C alkyl.

ACTIVITY - Dermatological; Vulnerary; Antiulcer.

MECHANISM OF ACTION - Stimulation of synthesis of GAG's and/or PG's by fibroblasts and/or keratinocytes

USE - (I) stimulate the synthesis of GAG's (specifically hyaluronic acid) and/or PG's by fibroblasts and/or keratinocytes, and are especially used: (i) cosmetically, for combating epidermal aging, maintaining or stimulating moisturization and/or combating skin dryness associated with GAG deficiency, improving the tone of the skin, maintaining or restoring suppleness and elasticity of the skin, improving the mineralization (and thus the health and vitality) of the skin, facilitating cellular

interchange and/or combating cracking of the skin; or (ii) pharmaceutically (specifically dermatologically), for treating disorders associated with deficiency in synthesis of GAG's and/or PG's by fibroblasts and/or keratinocytes, specifically for improving the function of cells of the skin (particularly the epidermis), facilitating cicatrization, repairing the effects of epidermal micro-trauma, treating cutaneous ulcers (especially of the legs) or reducing stretch marks after pregnancy (all claimed). As cosmetic agents (I) are applied to the skin, mucosa and/or scalp, e.g. in cleaning, make-up or make-up removal compositions for the skin, mucosa (e.g., lips), scalp, hair, nails, eyebrows or eyelashes, including e.g. shampoos, hair gels, skin creams or lipsticks.

Dwg.0/0

|                     |  |
|---------------------|--|
| FILE SEGMENT:       | CPI  |
| FIELD AVAILABILITY: | AB; GI; DCN  |
| MANUAL CODES:       | CPI: B07-A02B; B14-E08; B14-N17B; B14-N17C; B14-R01;<br>D08-B01; D08-B02; D08-B04; D08-B09A; E07-A02 |

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-525877

(P2004-525877A)

(43) 公表日 平成16年8月26日 (2004.8.26)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F 1

テーマコード (参考)

C07D 307/20

C07D 307/20

4C037

A61K 7/00

A61K 7/00

D

4C062

A61K 31/341

A61K 7/00

N

4C083

A61K 31/351

A61K 7/00

R

4C086

A61P 17/16

A61K 31/341

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 129 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-552923 (P2002-552923)  
 (86) (22) 出願日 平成13年12月21日 (2001.12.21)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年6月23日 (2003.6.23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2001/004166  
 (87) 国際公開番号 WO2002/051828  
 (87) 国際公開日 平成14年7月4日 (2002.7.4)  
 (31) 優先権主張番号 00/16997  
 (32) 優先日 平成12年12月22日 (2000.12.22)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 391023932  
 ロレアル  
 LOREAL  
 フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14  
 (74) 代理人 100109726  
 弁理士 園田 吉隆  
 (74) 代理人 100101199  
 弁理士 小林 義教  
 (72) 発明者  
 ダルコ, マリア  
 フランス国 エフ-91190 ジフ シ  
 ユール イヴェット, レジダンス デュ  
 シャトゥー ドゥ クールセル 16  
 (72) 発明者  
 ブルトン, リヨネル  
 フランス国 エフ-78000 ヴェルサ  
 イユ, リュ ドゥ サトリ 14  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なC-グリコシド誘導体とその用途

## (57) 【要約】

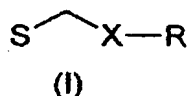
本発明は、新規なC-グルコシド誘導体、それらの合成方法、及びそれらを含む組成物に関する。また本発明は、生理学的に許容可能な媒体における、化粧品用組成物における、又は製薬用組成物の調製における、少なくとも一のC-グリコシド誘導体での使用に関し、該化合物又は組成物は、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、有利にはヒアルロン酸を含むプロテオグリカン類、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類の合成を刺激するようになされている。また本発明は、このような化粧品用組成物を使用する美容方法にも関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

次の式(I):

## 【化 1】



〔上式中、

— Sは、ピラノース及び／又はフラノース型、及びL及び／又はD系の単糖類又は20糖単位までの多糖類を表し、該単糖類又は多糖類は、必ずフリーである少なくとも一のヒドロキシル官能基、及び／又は場合によっては一又は複数の保護されていてもよいアミン官能基を有しており、

— S-CH<sub>2</sub> X結合は、アノマー-C性の結合を表し、

— Xは：-CO-、-CH(OH)-、-CH(NR<sub>1</sub> R<sub>2</sub>)-、-CHR'-、-C(=CHR')-から選択される基を表し、

— Rは、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和のアルキル、ペルフルオロアルキル又はヒドロフルオロアルキル鎖、シクロアルキル、シクロペルフルオロアルキル又はシクロヒドロフルオロアルキル環で1～18の炭素原子を有するもの、フェニル又はベンジル基を表し、ここで該鎖、該環又は該基が、少なくとも一の置換されていてもよいシクロアルキル、アリール又は複素環基、及び／又はヒドロフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、ハロゲン、-CN、-CONHR''<sub>1</sub>、-COOR''<sub>2</sub>、-NR''<sub>1</sub> R''<sub>2</sub>、-SR''<sub>1</sub>、-OR''<sub>1</sub>から選択される少なくとも一の基で置換されていてもよく、ケイ素、窒素、硫黄、酸素から選択される一又は複数のヘテロ原子を挿入可能なものであり、

— R'、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一でも異なってもよく、Rに付与されたものと同じ定義を有し、また水素及びヒドロキシル基を表してもよく、

— R''<sub>1</sub>、R''<sub>2</sub>、R''<sub>1</sub>、R''<sub>2</sub>、R''<sub>1</sub>、R''<sub>2</sub>は同一でも異なってもよく、水素原子、又は直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和のアルキル、ヒドロキシル、ペルフルオロアルキル及び／又はヒドロフルオロアルキル基で1～30の炭素原子を有するものから選択される基を表す]

に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の、生理学的に許容可能な媒体を含有する化粧品用組成物における使用であって、該組成物が、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、プロテオグリカン類、及び／又はD-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類の合成を刺激することを意図しているものである使用。

## 【請求項 2】

生理学的に許容可能な媒体を含有する化粧品用組成物における、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、プロテオグリカン類、及び／又はD-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類の合成を刺激する薬剤としての、請求項1に記載の少なくとも一の式(I)のC-グリコシド誘導体の使用。

## 【請求項 3】

前記誘導体又は組成物が、ヒアルロン酸を含有するプロテオグリカン類及び／又はヒアルロン酸の合成を刺激することを意図したものである請求項1又は2に記載の使用。

## 【請求項 4】

生理学的に許容可能な媒体を含有する製薬用又は皮膚用組成物の製造における請求項1に記載の式(I)の少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用であって、該組成物が線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、プロテオグリカン類、及び／又はD-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類の合成を刺激することを意図したものである使用。

## 【請求項 5】

前記製薬用又は皮膚用組成物が、ヒアルロン酸を含有するプロテオグリカン類及び／又はヒアルロン酸の合成を刺激することを意図したものである請求項4に記載の使用。

【請求項6】

R'、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が同一でも異なってもよく、請求項1に記載のRのものと同じ定義を有し、またヒドロキシル基を表してもよいことを特徴とする、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用。

【請求項7】

Sが、ピラノース及び／又はフラノース型、及びL及び／又はD系の単糖類又は6までの糖単位を有する多糖類を表し、該単糖類又は多糖類が、必ずフリーである少なくとも一のヒドロキシル官能基、及び／又は場合によっては一又は複数の必ず保護されているアミン官能基を有していることを特徴とする、請求項1ないし6のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用。 10

【請求項8】

Sが、D-グルコース、D-ガラクトース、D-マンノース、D-キシロース、D-リキソース、L-フコース、L-アラビノース、L-ラムノース、D-グルクロン酸、D-ガラクトン酸、D-イズロン酸、N-アセチル-D-グルコサミン及びN-アセチル-D-ガラクトサミンから選択される単糖類を表すことを特徴とする、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の少なくとも一の式(I)に相当するC-グリコシド誘導体の使用。

【請求項9】

Sが、D-グルコース、D-キシロース、N-アセチル-D-グルコサミン及びL-フコースから選択される単糖類を表すことを特徴とする、請求項1ないし8のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用。 20

【請求項10】

SがD-キシロースを表すことを特徴とする、請求項1ないし9のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用。

【請求項11】

Sが6までの糖単位を有する多糖類を表すことを特徴とする、請求項1ないし7のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用。

【請求項12】

Sが、少なくとも一のキシロースを含有するオリゴ糖、D-ガラクトサミン、D-グルコサミン、N-アセチル-D-ガラクトサミン及びN-アセチル-D-グルコサミンから選択されるヘキソサミンと、D-グルクロン酸及びD-イズロン酸から選択されるウロン酸とを組み合わせさせた二糖類、D-マルトトリオース、D-セロビオース、D-ラクトース、D-マルトースから選択される、6までの糖単位を有する多糖類を表すことを特徴とする、請求項1ないし7及び11のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用。 30

【請求項13】

Sが、キシロビオース、メチル-β-キシロピオシド、キシロトリオース、キシロテトラオース、キシロペンタオース及びキシロヘキサオースから選択される少なくとも一のキシロースを含む多糖類を表すことを特徴とする、請求項1ないし7、11及び12のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用。 40

【請求項14】

Sがキシロビオースを表すことを特徴とする、請求項1ないし7、11ないし13のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用。

【請求項15】

Xが-CO-、-CH(OH)-、-CH(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-及び-C(=CHR')から選択される基を表すことを特徴とする、請求項1ないし14のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用。

【請求項16】

Xが-CO-、-CH(OH)-及び-CH(NH<sub>2</sub>)-基から選択される基を表すことを特徴とす 50

る、請求項 1 ないし 15 のいずれか 1 項に記載の式(I)に相当する少なくとも一の C-グリコシド誘導体の使用。

【請求項 17】

R が、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和のアルキル、ペルフルオロアルキル又はヒドロフルオロアルキル鎖、シクロアルキル、シクロペルフルオロアルキル又はシクロヒドロフルオロアルキル環で 1～6 の炭素原子を有するもの、又はフェニル又はベンジル基を表し、ここで該鎖、該環又は該基が、少なくとも一の置換されていてもよいシクロアルキル、アリール又は複素環基、及び／又はヒドロフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CONHR''_2$ 、 $-COOR''_2$ 、 $-NR''_1$ 、 $R''_2$ 、 $-SR''_1$ 、 $-OR''_1$  から選択される少なくとも一の基で置換されていてもよく、ケイ素、窒素、硫黄、酸素から選択される一又は複数のヘテロ原子を挿入可能であることを特徴とする、請求項 1 ないし 16 のいずれか 1 項に記載の式(I)に相当する少なくとも一の C-グリコシド誘導体の使用。

【請求項 18】

式(I)に相当する C-グリコシド誘導体が、次の誘導体：

- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン；
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン；
- 1-フェニル-2-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)エタン-1-オン；
- 1-フェニル-2-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)エタン-1-オン；
- 1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C- $\beta$ -D-キシロピラノース；
- 1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C- $\alpha$ -D-キシロピラノース；
- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-2-アミノプロパン；
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-2-アミノプロパン；
- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-2-フェニルアミノプロパン；
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-2-フェニルアミノプロパン；
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)酪酸エチル；
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)酪酸エチル；
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-ケトペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-ケトペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-フェニルアミノペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-フェニルアミノペンタン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)プロパン-2-オン；

- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン;
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)酪酸エチル;
- 6-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 5-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-4-ケトペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-4-ケトペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール-4-ケトペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール-4-ケトペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール;



- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール;
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル;
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸;
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸;
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;
- 3-メチル-4-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-( $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)酪酸エチル;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸;
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトペンタン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトペンタン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸;

10

20

30

40

50

- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\beta$ -D-フコフラノシル)プロパン-2-オン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコフラノシル)プロパン-2-オン；
- 1-(C- $\beta$ -L-フコフラノシル)プロパン-2-オン；
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコフラノシル)プロパン-2-オン；
- 3'-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)プロパン-2'-オン；
- 3'-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)プロパン-2'-オン；
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン；
- 1-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン；
- 1-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン；
- 3-メチル-4-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル；
- 3-メチル-4-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル；
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 1-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 1-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸；
- 1-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；
- 1-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；

の少なくとも一から選択されることを特徴とする、請求項1ないし17のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用。

#### 【請求項19】

請求項1ないし18のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の、生理学的に許容可能な媒体を含有する化粧品用組成物における使用であって、該誘導体又は組成物が、次の活性：

- 表皮の加齢に抗すること、
- ヒアルロン酸等の、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するGAG類の作用が不十分であることに関連した皮膚の乾燥に抗し、及び／又は保湿力を維持及び／又は刺激すること、
- 皮膚の張りを改善すること、

- 皮膚の柔軟性及び弾力性を維持又は回復させること、
  - 表皮の鈹化性を改善し、よって皮膚を健康的にし、その活力を改善すること、
  - 細胞間交換を容易にすること、
  - 皮膚のひび割れ及び亀裂の出現に抗すること、
- の少なくとも一に寄与することを意図したものである使用。

【請求項 20】

請求項 1 ないし 19 のいずれか 1 項に記載の式(I)に相当する少なくとも一の C-グリコシド誘導体の、生理学的に許容可能な媒体を含有する皮膚用組成物等の製薬用組成物の調製における使用であって、該組成物が、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、プロテオグリカン類、及び／又は D-グルコサミン及び／又は N-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類の合成の不十分性を処置することを意図したものであり、該不十分性の負の効果を修正し、特に、表皮等の皮膚の細胞の機能的状態を改善するための使用。

10

【請求項 21】

前記皮膚用組成物等の製薬用組成物が、癬痕形成の容易化、表皮の微小な外傷の修復、又は皮膚の潰瘍形成、特に脚の潰瘍形成の処置、又は妊娠線の低減を意図したものであることを特徴とする、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

前記誘導体が、組成物の全重量に対して 0.00001%～25%の量で使用されることを特徴とする、請求項 1 ないし 21 のいずれか 1 項に記載の少なくとも一の式(I)に相当する C-グリコシド誘導体の使用。

20

【請求項 23】

前記誘導体が、組成物の全重量に対して 0.00001%～10%の量で使用されることを特徴とする、請求項 1 ないし 22 のいずれか 1 項に記載の少なくとも一の式(I)に相当する C-グリコシド誘導体の使用。

【請求項 24】

請求項 1 ないし 23 のいずれか 1 項に記載の少なくとも一の式(I)に相当する C-グリコシド誘導体を含有する化粧品用組成物を、皮膚及び／又は頭皮及び／又は粘膜に適用し、皮膚及び／又は粘膜及び／又は頭皮に接触させたままにし、場合によってはすぐことを特徴とする：

30

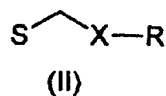
- 表皮の加齢に抗する、
  - ヒアルロン酸等の、D-グルコサミン及び／又は N-アセチル-D-グルコサミン残基を有する GAG 類の作用が不十分であることに関連した皮膚の乾燥に抗し、及び／又は保湿力を維持及び／又は刺激する、
  - 皮膚の張りを改善する、
  - 皮膚の柔軟性及び弾力性を維持又は回復させる、
  - 表皮の鈹化性を改善する、よって皮膚を健康的にして、その活力を改善する、
  - 細胞間交換を容易にする、
  - 皮膚のひび割れ及び亀裂の出現に抗する、
- ための皮膚及び／又は頭皮及び／又は粘膜の美容処理方法。

40

【請求項 25】

次の式(II)：

【化 2】



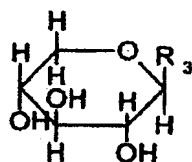
【S、X及びRは、請求項 1 ないし 18 のいずれか 1 項に記載されたものであり、ここで、Xが-CO-基を表し、Rがメチルを表す場合には、SはD-グルコース、D-セロビオース及びD-マンノース以外であると理解される】

50

に相当し、

- 1-(2-アセトアミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)オクタン；
- 1-(2-アセトアミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)オクタン；
- 1-( $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルエタン；
- 1-( $\alpha$ -C-D-グルコピラノシル)プロパン；
- 1-( $\beta$ -C-D-グルコピラノシル)プロパン；
- 1-( $\alpha$ -C-D-グルコピラノシル)-2,3-プロパンジオール；
- 1-( $\beta$ -C-D-グルコピラノシル)-2,3-プロパンジオール；
- 1-(2-デオキシ- $\alpha$ -C-D-グルコピラノシル)-2,3-プロパンジオール；
- 1-(2-デオキシ- $\beta$ -C-D-グルコピラノシル)-2,3-プロパンジオール；
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)プロパン；
- 1-(C- $\beta$ -D-リボピラノシル)-n-プロパノン；
- 次の式：

【化3】

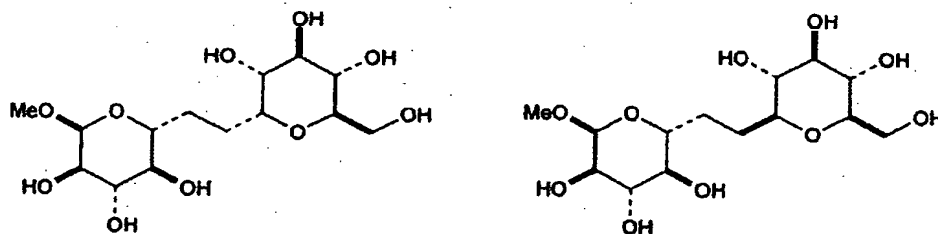


【上式中、R<sub>3</sub> は3～20の炭素原子を有するアルキル基を表す】

のC- $\beta$ -D-キシロピラノシド誘導体；

- 次の2つの1,6-結合したC-二糖類誘導体：

【化4】



から選択される式(I I)の誘導体を除くC-グリコシド誘導体。

【請求項26】

R', R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が同一でも異なってもよく、請求項1においてRに付与されたものと同じ定義を有し、またヒドロキシル基を表してもよいことを特徴とする、請求項25に記載の式(I I)に相当するC-グリコシド誘導体。

【請求項27】

Rが、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和のアルキル、ペルフルオロアルキル又はヒドロフルオロアルキル鎖、シクロアルキル、シクロペルフルオロアルキル又はシクロヒドロフルオロアルキル環で1～6の炭素原子を有するものを表し、ここで該鎖が、少なくとも一の置換されていてもよいシクロアルキル、アリール又は複素環基、及び／又はヒドロフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、ハロゲン、-CN、-CONHR''<sub>2</sub>、-COOR''<sub>2</sub>、-NR''<sub>1</sub>、R''<sub>2</sub>、-SR''<sub>1</sub>、-OR''<sub>1</sub> から選択される少なくとも一の基で置換されていてもよく、ケイ素、窒素、硫黄、酸素から選択される一又は複数のヘテロ原子を挿入可能であり、該環が、少なくとも一の置換されていてもよいシクロアルキル、アリール又は複素環基、及び／又はヒドロフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、ハロゲン、-CN、-CONHR''<sub>2</sub>、-COOR''<sub>2</sub>、-NR''<sub>1</sub>、R''<sub>2</sub>、-SR''<sub>1</sub> から選択される少なくとも一の基で置換されていてもよく、ケイ素、窒素、硫黄、酸素から選択される一又は複数のヘテロ原子を挿入可能であり、その他の点ではS及びXが上述した全ての定義

を有しているものであり、該環が、少なくとも一の置換されていてもよいシクロアルキル、アリール又は複素環基、及び／又はヒドロフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONHR}''''_2$ 、 $-\text{COOR}''''_2$ 、 $-\text{NR}''''_1$ 、 $\text{R}''''_2$ 、 $-\text{SR}''''_1$ 、 $-\text{OR}''''_1$  から選択される少なくとも一の基で置換されていてもよく、ケイ素、窒素、硫黄から選択される一又は複数のヘテロ原子を挿入可能であることを特徴とする、請求項 25 又は 26 に記載の式 (I I) に相当する C-グリコシド誘導体。

【請求項 28】

次の誘導体：

- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン；
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン；
- 1-フェニル-2-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)エタン-1-オン；
- 1-フェニル-2-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)エタン-1-オン；
- 1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C- $\beta$ -D-キシロピラノース；
- 1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C- $\alpha$ -D-キシロピラノース；
- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-2-アミノプロパン；
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-2-アミノプロパン；
- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-2-フェニルアミノプロパン；
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-2-フェニルアミノプロパン；
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)酪酸エチル；
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)酪酸エチル；
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-ケトペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-ケトペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-フェニルアミノペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-フェニルアミノペンタン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)プロパン-2-オン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)プロパン-2-オン；
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)プロパン-2-オン；
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)プロパン-2-オン；
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン；
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン；

- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン;
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)酪酸エチル;
- 6-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 5-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-4-ケトペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-4-ケトペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール-4-ケトペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール-4-ケトペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール;
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;

- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル；
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン；
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン；
- 3-メチル-4-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)酪酸エチル；
- 3-メチル-4-( $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)酪酸エチル；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；

10

20

30

40

50

- 1-(C- $\beta$ -D-フコフラノシル)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコフラノシル)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコフラノシル)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコフラノシル)プロパン-2-オン;
- 3'-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)プロパン-2'-オン;
- 3'-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)プロパン-2'-オン;
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン;
- 1-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;
- 3-メチル-4-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル;
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸;
- 1-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸;
- 1-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール;
- 1-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール;

から選択されることを特徴とする請求項25ないし27のいずれか1項に記載の式(I I)に相当するC-グリコシド誘導体。

【請求項29】

- 水、又は水と水混和性溶媒との混合物に、請求項1ないし28のいずれか1項に記載の式Sの単糖類又は多糖類を1当量溶解させ、Rが請求項1に記載のものであり、R'が、請求項1に記載のR'で付与された定義に相当し、またR''は水素以外であると理解される一般式R''-CO-CH<sub>2</sub>-CO-Rの $\beta$ -ジケトン化合物を1~2当量、有機又は無機塩基を1~2当量添加し、反応混合物を40~100℃の温度で3~30時間加熱し、
  - ついで、冷却後、反応媒体を、酢酸エチル、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル及びメチルエチルケトンから選択される得る有機溶媒で洗浄し、
  - 無機又は有機酸を用いるか、又は酸性樹脂を通過させて水性相を中和し、
  - 濃縮し、ついでエタノール、メタノール、トルエン及び/又はイソプロパノールから選択される有機溶媒を用いて同時蒸発させ、
  - 真空下で得られた生成物を乾燥させ、ついで、場合によってはクロマトグラフィー及び/又は結晶化により精製させる、
- ことからなることを特徴とする、Xが-CO-に相当する、請求項25ないし28のいずれか1項に記載の式(I I)に相当するC-グリコシド誘導体の調製方法。



## 【請求項 30】

前記水混和性溶媒が、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N-メチルピロリジン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル及び／又はアルコール類から選択されることを特徴とする請求項 29 に記載の調製方法。

## 【請求項 31】

前記水混和性媒体がエタノールであることを特徴とする請求項 29 又は 30 に記載の調製方法。

## 【請求項 32】

塩基が無機塩基であることを特徴とする請求項 29 ないし 31 のいずれか 1 項に記載の調製方法。

10

## 【請求項 33】

一般式  $R''-CO-CH_2-CO-R$  の  $\beta$ -ジケトン化合物の当量数が 1 ~ 1.2 であることを特徴とする請求項 29 ないし 32 のいずれか 1 項に記載の調製方法。

## 【請求項 34】

塩基の当量数が 1 ~ 1.2 であることを特徴とする請求項 29 ないし 33 のいずれか 1 項に記載の調製方法。

## 【請求項 35】

反応混合物が 75 ~ 90℃ の温度で加熱されることを特徴とする請求項 29 ないし 34 のいずれか 1 項に記載の調製方法。

## 【請求項 36】

加熱時間が 5 ~ 15 時間であることを特徴とする請求項 29 ないし 35 のいずれか 1 項に記載の調製方法。

20

## 【請求項 37】

請求項 25 ないし 28 のいずれか 1 項に記載の少なくとも一の式 (I I) の C-グリコシド誘導体を含む組成物。

## 【請求項 38】

化粧品的又は製薬的使用を意図していることを特徴とする請求項 37 に記載の組成物。

## 【請求項 39】

組成物の全重量に対して 0.00001% ~ 25% の量で、少なくとも一の式 (I I) に相当する C-グリコシド誘導体を含むことを特徴とする請求項 37 又は 38 に記載の化粧品用組成物。

30

## 【請求項 40】

組成物の全重量に対して全重量に対して 0.0001% ~ 10% の量で、少なくとも一の式 (I I) に相当する C-グリコシド誘導体を含むことを特徴とする請求項 37 ないし 39 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 41】

ケラチン物質を美容処理するための、請求項 37 ないし 40 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

## 【請求項 42】

ケラチン繊維の外観を改善するための、請求項 37 ないし 40 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の開示】

## 【0001】

本発明は、新規な C-グルコシド誘導体、それらを合成するための方法、及びそれらを含む組成物に関する。

本発明の他の主題は、生理学的に許容可能な媒体における、化粧品用組成物における、又は製薬用組成物の調製における、少なくとも一の C-グリコシド誘導体の使用に関し、該化合物又は組成物は、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、D-グルコサミン及び／又は N-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類、有利には

50

ヒアルロン酸、及び／又はプロテオグリカン類、有利にはヒアルロン酸を含むプロテオグリカン類の合成を刺激することを意図している。

また本発明は、このような化粧品用組成物を使用する美容処理方法に関する。

【0002】

ヒトの皮膚は2つの区画、すなわち表面区画である表皮と深部区画である真皮とからなる。

天然のヒトの表皮は、主に3種の細胞型、すなわち、大部分を形成するケラチノサイトと、メラノサイト及びランゲルハンス細胞から構成されている。これらの細胞型の各々は、その固有の機能により、体において皮膚が果たす本質的な役割に寄与している。

【0003】

真皮は表皮に堅牢な支持部を付与している。真皮はまた表皮の栄養因子でもある。真皮は、主として線維芽細胞と細胞外マトリックスとからなる。白血球、肥満細胞又は組織マクロファージも真皮に見出される。また血管と神経線維も構成される。

真皮の細胞外マトリックスは、体のあらゆる結合組織の細胞外マトリックスと同様に、いくつかの主たるファミリーに属するタンパク質：コラーゲン、コラーゲン以外のマトリックス糖タンパク質(フィブロネクチン、ラミニン)、エラスチン及びプロテオグリカン類からなる。フリーの形態(つまり、タンパク質に非結合)のグリコサミノグリカン類は、体のあらゆる結合組織のものと同様に、真皮の細胞外マトリックスにも見出される。

【0004】

現在では、これら種々のクラスのタンパク質の間に特定の相互作用が存在して機能的組織を生じていることが十分に立証されている。

プロテオグリカン類は、分枝した中心のタンパク質幹部、又はタンパク質網状組織に、グリコサミノグリカン類として知られている数多くのポリオシド(polyoside)側鎖が結合してなる複合巨大分子である。

本明細書では、以下、プロテオグリカン類は略語PGで、またグリコサミノグリカン類は略語GAGで標記する。

GAG類は、その数多くの負電荷から導き出されるその酸性の性質、その炭水化物としての性質、及びその高い水分保持力のために、長い間、酸性のムコ多糖類という用語で呼ばれてきた。

よって、GAG類の極性は、暗にある種の生物学的機能、例えば組織の保湿、カチオンの固定、又はイオン性濾過という障壁的役割に寄与していることを意味している。

【0005】

PG類及びGAG類は、真皮及び表皮中の様々な細胞：線維芽細胞、ケラチノサイト及びメラノサイトによって合成される。

線維芽細胞は、主としてコラーゲン、コラーゲン以外のマトリックス糖タンパク質(フィブロネクチン、ラミニン)、プロテオグリカン類及びエラスチンを合成する。ケラチノサイトは、主として硫酸化GAG類及びヒアルロン酸を合成する一方、メラノサイトは、どうもヒアルロン酸を生成しないようである。

GAG類がPG中に導入されている場合、GAG類は、常にヘキソサミン(グルコサミン又はガラクトサミン)を含む塩基性ジホロシドと他の糖類(グルクロン酸、イズロン酸又はガラクトース)の繰り返しからなる直鎖である。グルコサミンはN-硫酸化又はN-アセチル化されている。他方、ガラクトサミンは常にN-アセチル化される。さらに、ヘキソサミン、ウロン酸及びガラクトースにO-結合したスルファートがありうる。

【0006】

GAG類が強アニオン性であることは、ヘキスロン酸(グルクロン酸及びイズロン酸)中にカルボキシラート基が存在し、またO-及びN-結合スルファート基が存在することにより説明される。

主なGAG類は、ヒアルロン酸すなわちヒアルロナン(HA)、ヘパラン硫酸(HS)、ヘパリン(HP)、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸(CS)、コンドロイチン-4-スルファートすなわちコンドロイチン硫酸A(CSA)、コンドロイチン-6-スルファートすなわち

10

20

30

40

50

コンドロイチンC(CSC)、デルマトン硫酸すなわちコンドロイチン硫酸B(CSB)、及びケラタン硫酸(KS)で、これはウロン酸の代わりにガラクトースが存在することで他のグリコサミノグリカン類とは異なる。

#### 【0007】

GAG類は、PGの形態をしたタンパク質と結合している場合、「コア」タンパク質又はキャリアタンパク質と命名された、種々のポリペプチド鎖にアンカー構造を介して結合し、このようにしてPG分子を形成している。

GAG類はまたフリーの形態、つまりマトリックスタンパク質には結合していない形で細胞外マトリックス中に存在しうる：このことは、特にヒアルロン酸の場合においてしかりである。

10

#### 【0008】

PG類の合成中、GAG類はこれらのアンカー構造から重合される。

GAG類の合成には、ゴルジ体及び小胞体の膜において隣接している非常に特異的な酵素(トランスフェラーゼ、エピメラーゼ及びスルホトランスフェラーゼ)の組織的で協奏的な作用が必要である。次に、多くの生化学反応(N-脱アセチル化、N-及びO-硫酸化及びエピマー化)により、鎖に沿って不均質に塩基単位 of 2つの糖成分が修飾される。例えば、ヘパラン硫酸鎖ごとに、グルクロン酸/イズロン酸の比率、O-硫酸化の位置及び数、性質、及びN-スルファート/O-スルファートの比率が変化する可能性があり、これが本質的に莫大な構造上の多様性をもたらすことになる。

20

#### 【0009】

一般的に、PG類の生物学的な役割は高度に多様であり、受動的な機械的支持機能(例えばセルグリシン)又は分子濾過におけるイオン障壁機能(例えば、糸球体基底膜のバマカン(bamacane)及びパルカン)から、細胞接着、伸展、増殖及び分化、又は形態形成におけるより特定の効果、又はコラーゲンとデコリンの相互作用又はペクターグリカンレセプター機能のような、PG-タンパク質相互作用の高度に特異的な効果までの範囲がある。真皮の結合組織の役割の一つは、情報伝達インターフェースを同時に形成することにより、外的攻撃から体を保護することである。

このため、真皮は、大なる可撓性を維持しつつも、高い機械的強度を有する。

#### 【0010】

その強度は、膠原繊維の密な網状組織によって確保されているが、繊維の保湿と分散と柔軟性を確保することによって、皮膚を例えば皮革とは異なったものにするのはPG類とヒアルロン酸である。

30

PG類は真皮の乾燥重量の0.5%~2%を構成し、コラーゲン単独で、この重量の80%までを占める。

ヒトの皮膚中でのGAG類及びPG類の濃度と分布は年齢と共に変化する。

#### 【0011】

ヒアルロン酸つまりヒアルロナン(HA)は表皮の主たるGAGであり、後者は体のHAの半分を含有している。

HAの合成は、特に細胞膜の内面近傍の線維芽細胞によりなされる。合成は連続して行われる。この巨大な多糖類(数百万ダルトン)は非常に高い固有粘度を有しており、超分子結合体を形成することにより結合組織の種々の成分の集合化(assembly)と保湿を確実にものにしてしている。

40

真皮から最初に単離されたデルマトン硫酸(DS)もまた皮膚にかなり豊富に存在している。これは真皮GAG類の40%~50%を構成する。

#### 【0012】

これらの特化した細胞外マトリックスの発達に寄与するメカニズムと並行して、連続したリモデリングプロセスが存在し、その調節はマトリックスのタンパク質成分の合成と分解の間のバランスに依存している。

現在、マトリックスプロテアーゼのいくつかのファミリーは、その活性化-不活化に関与した因子であると記述されている。

50

## 【0013】

時間生物学的／化学線加齢の過程で、真皮及び表皮は、年齢に応じて、皮膚の柔軟性の喪失と弛みに現れる、いくつかの変化及び劣化を被る。

劣化する成分(特にコラーゲン及びエラスチン)の中でも、PG類及びGAG類がまた悪影響を受ける。特に加齢の過程で、線維芽細胞及びケラチノサイトはますますPG類及びGAG類を生成しないようになり、それらの合成は不完全である。この結果、かなりの組織崩壊が生じる：PGを形成するタンパク質骨格におけるGAG類の沈着が異常となり、この結果、これらPG類の水に対する結合活性が低減し、よって組織の緊張度(tonicity)及び保湿性が低減する。

線維芽細胞とケラチノサイトによるPG類及びGAG類の正常な生成を回復させることで、皮膚の保湿性の喪失が部分的に補償される。

このように、これらのマトリックスが劣化することで、皮膚の柔軟性の喪失及び乾燥といった現象が生じる。

## 【0014】

しかして、その効果が皮膚中のPG類及びGAG類のレベルを維持し、よってとりわけ良好な保湿性、良好な皮膚の柔軟性を維持することに向けられている製品を入手できることの重要性が理解されるであろう。

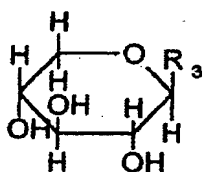
この点に関し、本出願人は、驚くべきことにまた予期しないことに、C-グリコシド誘導体が、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類、有利にはヒアルロン酸、及び／又はプロテオグリカン類、有利にはヒアルロン酸を含むプロテオグリカン類の合成を増加させることができることを見出した。

## 【0015】

従来技術において、LVMHの国際公開第99/24009号公報には、表皮細胞の機能性を改善するため、より詳細には、ケラチノサイト、中でも表皮のケラチノサイトによるPG類及び／又はGAG類の合成及び／又は分泌を刺激する化粧品用又は皮膚科学用の薬剤としての、D-キシロース、そのエステル、及びD-キシロースを含むオリゴ糖の使用が記載されており、該薬剤は化粧品用又は製薬用組成物に導入されている。

さらに、米国特許第4446312号及び米国特許第4454123号公報には、次の式

## 【化1】



[上式中、R<sub>3</sub>は、それぞれ1～5及び6～25の炭素原子を有するアルキル基を表す]のC-β-D-キシロピラノシド型の誘導体が記載されている。

また米国特許第4446312号及び米国特許第4454123号の2件の公報には、上述したC-β-D-キシロピラノシド化合物が、コンドロイチン硫酸の生合成を誘導すると同時に、組織の構成細胞膜の表面に存在するプロテオグリカンの量を低減させることを記載している。

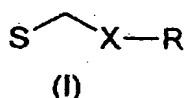
## 【0016】

しかしながら、本出願人の知る限りでは、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類、有利にはヒアルロン酸、及び／又はプロテオグリカン類、有利にはヒアルロン酸を含むプロテオグリカン類の合成を刺激するためにC-グリコシド誘導体を使用することについては、従来技術においては何ら記載されていない。

## 【0017】

よって、本発明の第1の主題は、次の式(I)：

【化2】



〔上式中、

— Sはピラノース及び／又はフラノース型、及びL及び／又はD系の、単糖類又は20糖単位までの多糖類を表し、該単糖類又は多糖類は、必ずフリーである少なくとも一のヒドロキシル官能基、及び／又は場合によっては一又は複数の保護されていてもよいアミン官能基を有しており、

— S-CH<sub>2</sub> X結合は、アノマー-C性の結合を表し、

— Xは：-CO-、-CH(NR<sub>1</sub> R<sub>2</sub>)-、-CHR'-、-C(=CHR')-から選択される基を表し、

— Rは、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和のアルキル、ペルフルオロアルキル又はヒドロフルオロアルキル鎖、シクロアルキル、シクロペルフルオロアルキル又はシクロヒドロフルオロアルキル環で1～18の炭素原子を有するもの、又はフェニル又はベンジル基を表し、ここで該鎖、該環又は該基が、少なくとも一の置換されていてもよいシクロアルキル、アリール又は複素環基、及び／又はヒドロフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、ハロゲン、-CN、-CONHR''<sub>1</sub>、-COOR''<sub>2</sub>、-NR''<sub>1</sub> R''<sub>2</sub>、-SR''<sub>1</sub>、-OR''<sub>1</sub>から選択される少なくとも一の基で置換されていてもよく、ケイ素、窒素、硫黄、酸素から選択される一又は複数のヘテロ原子を挿入可能なものであり、

— R'、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一でも異なってもよく、Rに付与されたものと同じ定義を有し、また水素及びヒドロキシル基を表してもよく、

— R''<sub>1</sub>、R''<sub>2</sub>、R''<sub>1</sub>、R''<sub>2</sub>、R''<sub>1</sub>、R''<sub>2</sub>は同一でも異なってもよく、水素原子、又は直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和のアルキル、ヒドロキシル、ペルフルオロアルキル及び／又はヒドロフルオロアルキル基で1～30の炭素原子を有するものから選択される基を表す]

に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の、生理学的に許容可能な媒体を含有する化粧品用組成物における使用にあり、該組成物は、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類、有利にはヒアルロン酸、及び／又はプロテオグリカン類、有利にはヒアルロン酸を含むプロテオグリカン類の合成を刺激することを意図している。

【0018】

本発明の他の主題は、生理学的に許容可能な媒体を含有する化粧品用組成物における、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類、有利にはヒアルロン酸、及び／又はプロテオグリカン類、有利にはヒアルロン酸を含むプロテオグリカン類の合成を刺激するための薬剤としての、上述した式(I)の少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用に関する。

また本発明の他の主題は、生理学的に許容可能な媒体を含有する製薬用又は皮膚用組成物の製造における上述した式(I)のC-グリコシド誘導体の使用であって、該組成物が線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類、有利にはヒアルロン酸、及び／又はプロテオグリカン類、有利にはヒアルロン酸を含むプロテオグリカン類の合成を刺激することを意図したものである使用に関する。

さらに本発明は、単独での又はあらゆる割合の混合物としての式(I)に相当するC-グリコシド誘導体の光学及び／又は幾何異性体、並びにこれらの誘導体の生理学的に許容可能な塩に関する。

【0019】

「生理学的に許容可能な媒体」なる表現は、皮膚、粘膜、爪、頭皮及び／又は毛髪と適合性のある媒体を意味する。

アロマー-C結合は $\alpha$ であっても $\beta$ であってもよい。

言うまでもなく、本発明において式(I)に相当するC-グリコシド誘導体は、単独で又は任意の割合の混合物として使用することができる。

また本発明において式(I)に相当するC-グリコシド誘導体は、天然でも合成由来でもよく、全体的に又は部分的に精製されていてもよく、もしくはそれらを含む如何なる調製物であってもよい。

#### 【0020】

「天然由来」なる用語は、例えば植物に存在する天然物質から抽出された誘導体を意味する。10  
「合成由来」なる用語は、バイオテクノロジー又は化学的合成により調製された誘導体を意味する。

「全体的に又は部分的に精製された」なる表現は、ここでは、その合成中又はその天然の状態(新鮮な又は乾燥した植物もしくは細胞)に対して、本発明の組成物中の式(I)に相当するC-グリコシド誘導体が、その合成中に誘導された副反応生成物の少なくともいくつか、又は存在する天然物質の他の成分の少なくともいくつかがないようになされたか、及び／又は濃縮されたことを意味する。

#### 【0021】

本発明の好ましい一形態において、使用される式(I)に相当するC-グリコシド誘導体は、 $R'$ 、 $R_1$ 及び $R_2$ が同一でも異なってもよく、 $R$ のものと同一定義を有し、また20  
ヒドロキシル基を表してもよいものである。

本発明の好ましい一形態において、使用される式(I)に相当するC-グリコシド誘導体は、 $S$ がピラノース及び／又はフラノース型、及び $L$ 及び／又は $D$ 系で、単糖類又は6までの糖単位を有する多糖類を表し、該単糖類又は多糖類は、必ずフリーである少なくとも一のヒドロキシル官能基、及び／又は場合によっては必ず保護されている一又は複数のアミン官能基を有しており、その他の点では $X$ 及び $R$ は上述した全ての定義を有しているものである。

#### 【0022】

有利には、好ましい単糖類は、 $D$ -グルコース、 $D$ -ガラクトース、 $D$ -マンノース、 $D$ -キシロース、 $D$ -リキソース、 $L$ -フコース、 $L$ -アラビノース、 $L$ -ラムノース、 $D$ -グルクロン酸、 $D$ -ガラクトツロン酸、 $D$ -イズロン酸、 $N$ -アセチル- $D$ -グルコサミン及び $N$ -アセチル- $D$ -ガラクトサミンから選択され、さらに有利には $D$ -グルコース、 $D$ -キシロース、 $N$ -アセチル- $D$ -グルコサミン又は $L$ -フコース、特に好ましくは $D$ -キシロースを示す。30  
さらに有利には、6までの糖単位を有する好ましい多糖類は、キシロビオース、メチル- $\beta$ -キシロビオシド、キシロトリオース、キシロテトラオース、キシロペンタオース及びキシロヘキサオース、好ましくは1-4結合を介して結合した2個のキシロース分子からなるキシロビオースから有利に選択される少なくとも一のキシロースを含むオリゴ糖、 $D$ -ガラクトサミン、 $D$ -グルコサミン、 $N$ -アセチル- $D$ -ガラクトサミン及び $N$ -アセチル- $D$ -グルコサミンから選択されるヘキソサミンと、 $D$ -グルクロン酸及び $D$ -イズロン酸から選択されるウロン酸とを組み合わせた二糖類、 $D$ -マルトトリオース、 $D$ -セロビオース、 $D$ -ラクトース、 $D$ -マルトースから選択される。40

#### 【0023】

本発明の他の好ましい形態において、使用される式(I)に相当するC-グリコシド誘導体は、 $X$ が $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(NR_1R_2)-$ 、 $-CH_2-$ 及び $-C(=CHR')$ から選択される基を表し、特に有利には $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ 又は $-CH(NH_2)-$ 基を表し、その他の点では $S$ 及び $R$ が上述した全ての定義を有しているものである。

#### 【0024】

本発明の他の好ましい形態において、使用される式(I)に相当するC-グリコシド誘導体は、 $R$ が、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和のアルキル、ペルフルオロアルキル又はヒドロフルオロアルキル鎖、シクロアルキル、シクロペルフルオロアルキル又はシクロヒド50

ロフルオロアルキル環で1～6の炭素原子を有するもの、又はフェニル又はベンジル基を表し、ここで該鎖、該環又は該基が、少なくとも一の置換されていてもよいシクロアルキル、アリール又は複素環基、及び／又はヒドロフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONHR}''''_2$ 、 $-\text{COOR}''''_2$ 、 $-\text{NR}''''_1$ 、 $\text{R}''''_2$ 、 $-\text{SR}''''_1$ 、 $-\text{OR}''''_1$ から選択される少なくとも一の基で置換されていてもよく、ケイ素、窒素、硫黄、酸素から選択される一又は複数のヘテロ原子を挿入可能であり、その他の点ではS及びXが上述した全ての定義を有しているものである。

#### 【0025】

本発明の他の好ましい形態において、使用される式(I)に相当するC-グリコシド誘導体は、 $\text{R}'$ 、 $\text{R}_1$ 及び $\text{R}_2$ が同一でも異なってもよく、Rに付与されたものと同じ定義を有し、また水素原子及びヒドロキシル基を表してもよく、その他の点ではS、X及びRが上述した全ての定義を有しているものである。

本発明のこれらの好ましい形態において、使用される式(I)に相当するC-グリコシド誘導体は、 $\text{R}'$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}'_1$ 、 $\text{R}'_2$ 、 $\text{R}''_1$ 、 $\text{R}''_2$ 、 $\text{R}'''_1$ 及び $\text{R}'''_2$ が上述した定義であり、その他の点ではS、X及びRが上述した全ての定義を有しているものである。

S、X及びRにおける「上述した全ての定義」なる表現は、ここでは一般的定義と好ましい定義の双方を意味する。

#### 【0026】

本発明で使用される式(I)のC-グリコシド誘導体として最も好ましくは：

- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン；
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン；
- 1-フェニル-2-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)エタン-1-オン；
- 1-フェニル-2-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)エタン-1-オン；
- 1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C- $\beta$ -D-キシロピラノース；
- 1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C- $\alpha$ -D-キシロピラノース；
- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-2-アミノプロパン；
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-2-アミノプロパン；
- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-2-フェニルアミノプロパン；
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-2-フェニルアミノプロパン；
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)酪酸エチル；
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)酪酸エチル；
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-ケトペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-ケトペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-アミノペンタン酸；

- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-フェニルアミノペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-フェニルアミノペンタン酸;
- 1-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン;
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)酪酸エチル;
- 6-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 5-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-4-ケトペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-4-ケトペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール-4-ケトペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール-4-ケトペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸;
- 5-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸;
- 5-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸;



- 5-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-アミノプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-アミノプロパン；
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン；
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル；
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン；
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン；
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)酪酸エチル；
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)酪酸エチル；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；

10

20

30

40

50

- 1-(C-β-D-ガラクトピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C-α-D-ガラクトピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 6-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-5-ケトペンタン酸;
- 6-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-5-ケトペンタン酸;
- 6-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸;
- 6-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸;
- 6-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-5-アミノペンタン酸;
- 6-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-5-アミノペンタン酸;
- 6-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸;
- 6-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸;
- 1-(C-β-D-ガラクトピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール;
- 1-(C-α-D-ガラクトピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール;
- 1-(C-β-D-フコフラノシル)プロパン-2-オン;
- 1-(C-α-D-フコフラノシル)プロパン-2-オン;
- 1-(C-β-L-フコフラノシル)プロパン-2-オン;
- 1-(C-α-L-フコフラノシル)プロパン-2-オン;
- 3'-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)プロパン-2'-オン;
- 3'-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)プロパン-2'-オン;
- 1-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン;
- 1-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;
- 3-メチル-4-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)酪酸エチル;
- 6-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸;
- 1-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 6-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸;
- 6-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸;
- 1-(アセトアミド-C-β-D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール;
- 1-(アセトアミド-C-α-D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール;

である。

#### 【0027】

このように、式(I)に相当するC-グリコシド誘導体は、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、有利にはヒアルロン酸を含有するPG類等のPG類、及び／又は有利にはヒアルロン酸等の、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するGAG類の合成を刺激する顕著な活性を有する。

10

20

30

40

50

より詳細には、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、有利にはヒアルロン酸を含有するPG類等のPG類、及び／又は有利にはヒアルロン酸等の、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するGAG類の合成を刺激する効果の故に、式(I)のC-グリコシド誘導体を用いて以下のことが可能になる：

－ 表皮の加齢に抗すること。特に、表皮の加齢は、主としてヒアルロン酸の喪失に関連していることが知られている。

－ GAG類、特にヒアルロン酸の作用が不十分であることに関連した皮膚の乾燥に抗し、及び／又は保湿力を維持及び／又は刺激すること。このような乾燥は、特に加齢した皮膚において見出され、本質的にヒアルロン酸の喪失に関連している。

－ 皮膚の張り(tonicity)を改善すること。すなわち、PG類及びGAG類の合成を増加させることで、表皮細胞により分泌される成長因子、サイトカイン、イオン、栄養素の交換にとって好ましい水分補給された細胞環境を作り出すことができる。このような環境は、有毒代謝物の除去にとっても好ましい。このように、この効果は健康で張りのある皮膚に反映される。

－ 皮膚の柔軟性及び弾力性を維持又は回復させること。この効果はPG類及びGAG類の合成を刺激することに関連しており、これにより、マトリックス成分、特に真皮-表皮の接合部において水分補給された環境を作り出すことができ、機械的ストレスを受けている間におけるこのマトリックスの成分間での微小置換を促進させることができる。よって、このような効果は、皮膚をさらに柔軟にし、さらに弾力的にすることに寄与する。

－ 表皮の鉱化性(mineralization)を改善し、よって皮膚をより健康的にし、その活力を改善すること。この効果は、表皮の良好な鉱化を確実にするGAG類の合成を改善することに関連している。すなわち、GAGはその荷電基を介してイオンに結合可能であり、表皮の浸透圧に寄与している。この場合、良好な皮膚の鉱化は、良好な活力を示し、皮膚が健康であることと同義である。

－ 細胞間交換を容易にすること。この効果は、ヒアルロン酸が破壊されると、細胞間空間に開口部と、さらに表皮にアカントーシスを生じるので、表皮の正しい分化を確実にするGAG類の合成の刺激に関する。この効果により、より張りがあってより密(denser)であり、より緻密(compact)な皮膚を得ることができる。

－ 真皮-表皮の接合部の3次元構造を改善すること。このことはまたPG類及びGAG類の合成の改善に関しており、例えば真皮-表皮の接合部におけるラミニン-6とニドゲン(nidogen)(ニドゲンは、ラミニンと共に、IV型コラーゲンに内皮細胞を付着させる糖タンパク質である)との間の結合を補強することにより、確実にマトリックス成分を空間的に組織化させる。

－ 傷跡を残さないで癒痕形成を容易にし、よって、皮膚の連続性が破壊された場合に出現する、表皮の微小な外傷を修復することができること。このような効果により、皮膚のひび割れ及び亀裂の出現に抗することができる。

－ ケラチノサイトの移動を容易し、良好な質の角質層の形成を可能にすること。

－ 皮膚細胞により生成されるサイトカイン及び成長因子の作用を調節すること。このような効果により、それらの機能の実行に必要なシグナルが細胞に提供される。

【0028】

よって本発明の一主題は、上述した式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の、生理学的に許容可能な媒体を含有する化粧品用組成物における使用であって、該誘導体又は組成物が、次の活性：

－ 表皮の加齢に抗すること、

－ ヒアルロン酸等の、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するGAG類の作用が不十分であることに関連した皮膚の乾燥に抗し、及び／又は保湿力を維持及び／又は刺激すること、

－ 皮膚の張りを改善すること、

－ 皮膚の柔軟性及び弾力性を維持又は回復させること、

－ 表皮の鉱化性を改善し、よって皮膚をより健康的にし、その活力を改善すること、

10

20

30

40

50

- － 細胞間交換を容易にすること、
  - － 皮膚のひび割れ及び亀裂の出現に抗すること、
- の少なくとも一に寄与することを意図したものである使用にある。

【0029】

また本発明の主題は、上述した式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の、生理学的に許容可能な媒体を含有する製薬用組成物、特に皮膚用組成物における使用であって、該組成物が、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、有利にはヒアルロン酸を含有するPG類等のPG類、及び／又は有利にはヒアルロン酸等の、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するGAG類の合成の不十分性を処置することを意図したものであり、該不十分性の負の効果を修正し、特に、表皮等の皮膚の細胞の機能的状態を改善させるための使用にある。

この製薬用組成物は、特に癬痕形成の容易化、表皮の微小な外傷の修復、又は皮膚の潰瘍形成、特に脚の潰瘍形成の処置、又は妊娠線の低減を意図したものでありうる。

【0030】

本発明で使用され得る式(I)のC-グリコシド誘導体の量は、所望される効果に依存することは明らかであり、よって広範囲で変わりうる。

指針を述べると、少なくとも一の式(I)のC-グリコシド誘導体は、組成物の全重量に対して0.00001%～25%の量、好ましくは組成物の全重量に対して0.0001%～10%の量で、本発明で使用され得る。

【0031】

有利にはヒアルロン酸を含有するPG類等のPG類、及び／又は有利にはヒアルロン酸等の、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するGAG類の合成を刺激することによって、皮膚及び／又は粘膜の保湿力及び／又は柔軟性及び弾力性を維持及び／又は刺激し、表皮の加齢に抗し、保湿力を維持及び／又は刺激し、及び／又は乾燥に抗し、皮膚の張りを改善し、皮膚の柔軟性及び弾力性を維持又は回復させ、表皮の鈹化性を改善し、よって皮膚をより健康的にし、その活力を改善し、細胞間交換を容易にし、真皮-表皮の接合部の3次元構造を改善し、傷跡を残すことなく癬痕形成を改善し、ケラチノサイトの移動を容易にし、良好な性質の角質層の形成を可能とし、皮膚細胞により生成されるサイトカイン及び／又は成長因子の作用を調節するために、本発明の化粧品用組成物を個々の皮膚に適用し、場合によっては数時間接触させたままにし、場合によってはすすぐ。

【0032】

よって、本発明の他の主題は、式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体を含有する化粧品用組成物を、皮膚及び／又は頭皮及び／又は粘膜に適用し、皮膚及び／又は粘膜及び／又は頭皮に接触させたままにし、場合によってはすすぐことを特徴とする：

- － 表皮の加齢に抗する、
- － ヒアルロン酸等の、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するGAG類の作用が不十分であることに関連した皮膚の乾燥に抗し、及び／又は保湿力を維持及び／又は刺激する、
- － 皮膚の張りを改善する、
- － 皮膚の柔軟性及び弾力性を維持又は回復させる、
- － 表皮の鈹化性を改善し、よって皮膚を健康的にして、その活力を改善する、
- － 細胞間交換を容易にする、
- － 皮膚のひび割れ及び亀裂の出現に抗する、

ための皮膚及び／又は頭皮及び／又は粘膜の美容処理方法にある。

【0033】

処理方法は、皮膚及び／又は粘膜及び／又は頭皮の外観又は快適性を改善することを可能にする限りは、美容処理の特徴を有している。

【0034】

最近の20年間にC-グリコシド誘導体の化学は非常に発達している。

20

30

40

50

この関心に対しては、2つの主要な理由、すなわち：

- O-グリコシド誘導体と比較して、C-グリコシド誘導体は非代謝性であるので、生物学的媒体において非常に安定しており；
  - さらにC-グリコシド構造は、そのO-グリコシド類似体のものに非常に類似した立体配座性を有している、
- ことが、原因である(特に、出版物「C-グリコシドの合成」、Postema M.H.D., CRC Press, 1995を参照)。

#### 【0035】

C-グリコシド誘導体は科学文献においてよく知られており：特に次の出版物：

- C-グルコピラノシル誘導体について記載しているAlleviらのもの(J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1987, pp.101-102)のもの；
  - Nakamuraらのもの(Tetrahedron Letters, 1996, 37, pp.3153-3156)；
  - 二環式ピラノース誘導体について記載しているTsangらのもの(J. Org. Chem. 1985, 50, pp.4659-4661)；
  - 二糖類誘導体について記載しているLayらのもの(J. Chem. Soc., Perkin Trans. I., 1994, pp.333-338)；
  - ピラノソフリン類(pyranosofurines)とその誘導体について記載しているKaragiriらのもの(J. Chem. Soc., Perkin Trans. I., 1984, pp.553-560)；
  - リボフラノシル誘導体について記載しているClingermanらのもの(J. Org. Chem. 1983, 48, pp.3141-3146)；
- を挙げることができる。

20

#### 【0036】

従来技術に記載されているほとんどのC-グリコシド誘導体は、常に保護されているヒドロキシル官能基を有する。これら公知の生成物は、全てのケースにおいて、ヒドロキシル官能基の保護を伴うものであるから、特に面倒な合成法で調製されている。本出願人の知る限りでは、保護されていないヒドロキシル官能基を有するC-グリコシド誘導体について記載している文献は極めて少ない。

次の文献を挙げることができる。

#### 【0037】

文献J. Chem. Soc., Perkin Trans. I., 1994, pp.2647-2655には、特に次の2つのC-グリコシド誘導体：

- 1-(2-アセトアミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)オクタン、及び
  - 1-(2-アセトアミド-2-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)オクタン、
- を導く合成法が記載されている。

文献Liebigs Ann. Chem. 1985, 2403-2419頁には、1-( $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルエタンが一時的に形成される合成法が記載されている。

文献J. Org. Chem. 1991, 56, 6412-6422頁には、特に次のC-グリコシド誘導体：

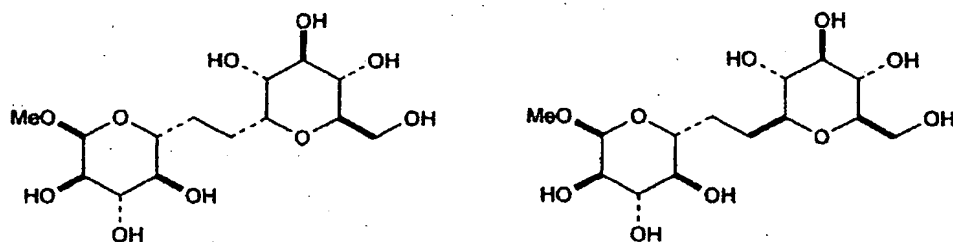
- 1-( $\alpha$ -C-D-グルコピラノシル)プロパン；
  - 1-( $\beta$ -C-D-グルコピラノシル)プロパン；
  - 1-( $\alpha$ -C-D-グルコピラノシル)-2,3-プロパンジオール；
  - 1-( $\beta$ -C-D-グルコピラノシル)-2,3-プロパンジオール；
  - 1-(2-デオキシ- $\alpha$ -C-D-グルコピラノシル)-2,3-プロパンジオール；
  - 1-(2-デオキシ- $\beta$ -C-D-グルコピラノシル)-2,3-プロパンジオール；
- を導く合成法が記載されている。

40

#### 【0038】

文献J. Org. Chem. 1991, 56, 6422-6434頁には、NMR立体配座研究と、特に次の2つの1,6-結合C-二糖類誘導体：

#### 【化3】



に至る合成法が記載されている。

文献Carbohydrate Research, 200(1990)11-126頁には、特に 1-(C-β-D-ガラクトピラノシル)プロパンを導く合成法が記載されている。 10

文献Helvetica Chimica Acta, vol.65, Fasc. 7(1982), No.229, 2333-2237頁には、特に 1-(C-β-D-リボピラノシル)-n-プロパノンを導く合成法が記載されている。

上述したように、米国特許第 4 4 4 6 3 1 2 号公報及び米国特許第 4 4 5 4 1 2 3 号公報にもまた C-β-D-キシロピラノシド型の誘導体が記載されている。

【0039】

2000年10月2日のインターネット(<http://www.rsc.org/is/journals/current/chemcomm/occon.htm>)において公表された文献には：

- 3'-(β-D-グルコピラノシル)プロパン-2'-オン、
  - 3'-(β-D-マンノピラノシル)プロパン-2'-オン、及び
  - 3'-(D-グルコピラノシル-(1→4)-β-D-グルコピラノシル)プロパン-2'-オン、
- が記載されている。 20

これら3つのC-グリコシド誘導体は、ペンタン-2,4-ジオンとD-グルコース、D-マンノース又はD-セロビオースをそれぞれ縮合させることにより、アルカリ性の水性媒体中で定量的に得られる。

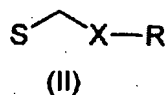
【0040】

本出願人は、特に、インターネットで公表された上述の文献に記載の方法、又はこの文献から変形した方法を実行することにより、合成条件で容易に入手でき、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、有利にはヒアルロン酸を含有するPG類等のPG類、及び／又は有利にはヒアルロン酸等の、D-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するGAG類の合成を刺激可能な、式(I I)に相当する新規C-グリコシド誘導体を今合成した。 30

【0041】

よって本発明の他の主題は、次の式(I I)：

【化4】



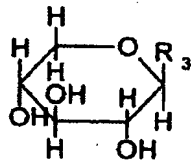
[S、X及びRは、式(I)のC-グリコシド誘導体において上述したものと同一定義を有し、ここで、Xが-CO-基を表し、Rがメチルを表す場合には、SはD-グルコース、D-セロビオース及びD-マンノース以外であると理解される] 40

に相当し、

- 1-(2-アセトアミド-2-デオキシ-α-D-ガラクトピラノシル)オクタン；
  - 1-(2-アセトアミド-2-デオキシ-α-D-グルコピラノシル)オクタン；
  - 1-(α-D-グルコピラノシル)-2-フェニルエタン；
  - 1-(α-C-D-グルコピラノシル)プロパン；
  - 1-(β-C-D-グルコピラノシル)プロパン；
  - 1-(α-C-D-グルコピラノシル)-2,3-プロパンジオール；
  - 1-(β-C-D-グルコピラノシル)-2,3-プロパンジオール；
- 50

- 1-(2-デオキシ- $\alpha$ -C-D-グルコピラノシル)-2,3-プロパンジオール;
- 1-(2-デオキシ- $\beta$ -C-D-グルコピラノシル)-2,3-プロパンジオール;
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)プロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-リボピラノシル)-n-プロパノン;
- 次の式:

【化5】

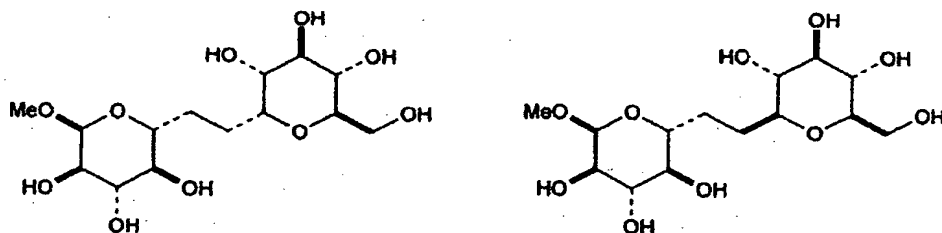


10

[上式中、R<sub>3</sub>は3～20の炭素原子を有するアルキル基を表す]  
のC- $\beta$ -D-キシロピラノシド誘導体;

- 次の2つの1,6-結合C-二糖類誘導体:

【化6】



20

から選択される式(I I)の誘導体を除く、新規のC-グリコシド誘導体に関する。

【0042】

また本発明は、これらの誘導体の全ての位置における光学及び幾何異性体を単独又は混合物として、さらにこれらの誘導体の生理学的に許容可能な塩に関する。

【0043】

本発明の好ましい形態において、好ましい式(I I)に相当するC-グリコシド誘導体は、Sが、ピラノース及び／又はフラノース型、及びL及び／又はD系の、単糖類又は6までの糖単位を有する多糖類を表し、該単糖類又は多糖類は、必ずフリーである少なくとも一のヒドロキシル官能基、及び／又は場合によっては一又は複数の必ず保護されているアミン官能基を有しており、その他の点ではX及びRが上述した全ての定義を有しているものである。

30

【0044】

有利には、好ましい単糖類は、D-グルコース、D-ガラクトース、D-マンノース、D-キシロース、D-リキソース、L-フコース、L-アラビノース、L-ラムノース、D-グルクロン酸、D-ガラクトツロン酸、D-イズロン酸、N-アセチル-D-グルコサミン及びN-アセチル-D-ガラクトサミンから選択され、さらに有利にはD-グルコース、D-キシロース、N-アセチル-D-グルコサミン又はL-フコース、特に好ましくはD-キシロースを示す。さらに有利には、6までの糖単位を有する好ましい多糖類は、キシロビオース、メチル- $\beta$ -キシロビオシド、キシロトリオース、キシロテトラオース、キシロペンタオース及びキシロヘキサオース、好ましくは1-4結合を介した2個のキシロース分子からなるキシロビオースから有利に選択される少なくとも一のキシロースを含有するオリゴ糖、D-ガラクトサミン、D-グルコサミン、N-アセチル-D-ガラクトサミン及びN-アセチル-D-グルコサミンから選択されるヘキソサミンと、D-グルクロン酸及びD-イズロン酸から選択されるウロン酸とを組み合わせた二糖類、D-マルトトリオース、D-セロビオース、D-ラクトース、D-マルトースから選択される。

40

【0045】

50

本発明の他の好ましい形態において、使用される式(I I)に相当するC-グリコシド誘導体は、Xが-CO-、-CH(OH)-、-CH(NR<sub>1</sub> R<sub>2</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-及び-C(=CHR')から選択される基を表し、特に有利には-CO-、-CH(OH)-又は-CH(NH<sub>2</sub>)-基を表し、その他の点ではS及びRが上述した全ての定義を有しているものである。

#### 【0046】

本発明の他の好ましい形態において、使用される式(I I)に相当するC-グリコシド誘導体は、Rが、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和のアルキル、ペルフルオロアルキル又はヒドロフルオロアルキル鎖、シクロアルキル、シクロペルフルオロアルキル又はシクロヒドロフルオロアルキル環で1~6の炭素原子を有するものを表し、ここで該鎖は、少なくとも一の置換されていてもよいシクロアルキル、アリアル又は複素環基、及び/又はヒドロフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、ハロゲン、-CN、-CONHR''<sub>2</sub>、-COOR''<sub>2</sub>、-NR''<sub>1</sub> R''<sub>2</sub>、-SR''<sub>1</sub>、-OR''<sub>1</sub>から選択される少なくとも一の基で置換されていてもよく、ケイ素、窒素、硫黄、酸素から選択される一又は複数のヘテロ原子を挿入可能であり、その他の点ではS及びXが上述した全ての定義を有しているものであり、該環は、少なくとも一の置換されていてもよいシクロアルキル、アリアル又は複素環基、及び/又はヒドロフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、ハロゲン、-CN、-CONHR''<sub>2</sub>、-COOR''<sub>2</sub>、-NR''<sub>1</sub> R''<sub>2</sub>、-SR''<sub>1</sub>、-OR''<sub>1</sub>から選択される少なくとも一の基で置換されていてもよく、ケイ素、窒素、硫黄、酸素から選択される一又は複数のヘテロ原子を挿入可能であり、その他の点ではS及びXが上述した全ての定義を有しているものであり、該環は、少なくとも一の置換されていてもよいシクロアルキル、アリアル又は複素環基、及び/又はヒドロフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、ハロゲン、-CN、-CONHR''<sub>2</sub>、-COOR''<sub>2</sub>、-NR''<sub>1</sub> R''<sub>2</sub>、-SR''<sub>1</sub>、-OR''<sub>1</sub>から選択される少なくとも一の基で置換されていてもよく、ケイ素、窒素、硫黄から選択される一又は複数のヘテロ原子を挿入可能であり、その他の点ではS及びXが上述した全ての定義を有しているものである。

#### 【0047】

本発明の他の好ましい形態において、使用される式(I I)に相当するC-グリコシド誘導体は、R'、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が同一でも異なってもよく、Rに付与されたものと同じ定義を有し、また水素原子及びヒドロキシル基を表してもよく、その他の点ではS、X及びRが上述した全ての定義を有しているものである。

有利には、使用される式(I I)に相当するC-グリコシド誘導体は、R'、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が同一でも異なってもよく、Rに付与されたものと同じ定義を有し、またヒドロキシル基を表してもよく、その他の点ではS、X及びRが上述した全ての定義を有しているものである。

本発明のこれらの好ましい形態において、使用される式(I I)に相当するC-グリコシド誘導体は、R'、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R''<sub>1</sub>、R''<sub>2</sub>、R'''<sub>1</sub>、R'''<sub>2</sub>、R''''<sub>1</sub>及びR''''<sub>2</sub>が上述した定義であり、その他の点ではS、X及びRが上述した全ての定義を有しているものである。

#### 【0048】

本発明の式(I I)のC-グリコシド誘導体として最も好ましくは：

- C-β-D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン；
- C-α-D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン；
- 1-フェニル-2-(C-β-D-キシロピラノシド)エタン-1-オン；
- 1-フェニル-2-(C-α-D-キシロピラノシド)エタン-1-オン；
- 1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C-β-D-キシロピラノース；
- 1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C-α-D-キシロピラノース；
- C-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
- C-α-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
- C-β-D-キシロピラノシド-2-アミノプロパン；
- C-α-D-キシロピラノシド-2-アミノプロパン；



- C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-2-フェニルアミノプロパン ;
- C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド-2-フェニルアミノプロパン ;
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)酪酸エチル ;
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)酪酸エチル ;
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-ケトヘキサン酸 ;
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-ケトヘキサン酸 ;
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸 ;
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸 ;
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-アミノヘキサン酸 ;
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-アミノヘキサン酸 ;
- 6-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-5-フェニルアミノヘキサン酸 ;
- 6-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-5-フェニルアミノヘキサン酸 ;
- 1-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール ;
- 1-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール ;
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-ケトペンタン酸 ;
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-ケトペンタン酸 ;
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸 ;
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸 ;
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-アミノペンタン酸 ;
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-アミノペンタン酸 ;
- 5-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)-4-フェニルアミノペンタン酸 ;
- 5-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)-4-フェニルアミノペンタン酸 ;
- 1-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール ;
- 1-(C- $\alpha$ -D-キシロピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール ;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)プロパン-2-オン ;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)プロパン-2-オン ;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)プロパン-2-オン ;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)プロパン-2-オン ;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン ;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン ;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン ;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン ;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-2-アミノプロパン ;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-2-アミノプロパン ;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-2-アミノプロパン ;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-2-アミノプロパン ;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン ;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン ;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン ;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-2-フェニルアミノプロパン ;
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)酪酸エチル ;
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)酪酸エチル ;
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)酪酸エチル ;
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)酪酸エチル ;
- 6-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸 ;
- 6-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸 ;
- 6-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸 ;
- 6-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸 ;
- 6-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸 ;
- 6-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸 ;

10

20

30

40

50

- 6-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 5-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-4-ケトペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-4-ケトペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール-4-ケトペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール-4-ケトペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 5-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 5-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 1-(C- $\beta$ -L-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-アミノプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-アミノプロパン；
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン；
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン；
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル；
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；

10

20

30

40

50

- 6-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸;
- 1-(C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン;
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン; 10
- 3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)酪酸エチル;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸; 20
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトペンタン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ケトペンタン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノペンタン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-アミノペンタン酸;
- 6-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸;
- 6-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸; 30
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール;
- 1-(C- $\beta$ -D-フコフラノシル)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-フコフラノシル)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\beta$ -L-フコフラノシル)プロパン-2-オン;
- 1-(C- $\alpha$ -L-フコフラノシル)プロパン-2-オン;
- 3'-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)プロパン-2'-オン;
- 3'-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)プロパン-2'-オン;
- 1-(C- $\beta$ -D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン;
- 1-(C- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン; 40
- 1-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;
- 1-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-2-フェニルアミノプロパン;
- 3-メチル-4-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル;
- 3-メチル-4-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)酪酸エチル;
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸;
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸; 50

- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノヘキサン酸；
- 1-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 1-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸；
- 6-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)-5-フェニルアミノペンタン酸；
- 1-(アセトアミド-C- $\beta$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；
- 1-(アセトアミド-C- $\alpha$ -D-グルコピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；

である。

#### 【0049】

さらに、Xが-CO-に相当する式(I I)のC-グリコシド誘導体は、特にこの反応性-CO-基が存在する故に、以下に記載するような、Xが-CH(OH)-、-CH(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)-、-CHR'-又は-C(=CHR')-に相当する式(I I)のC-グリコシド誘導体を得ることを可能にする合成中間生成物を構成する。

Xが-CO-に相当する式(I I)のC-グリコシド誘導体は、特にインターネットで公表された上述した文献に記載されているものを適合化させた合成法を介して得られる。

Xが-CO-に相当する式(I I)のC-グリコシド誘導体の形成は、ピラノース及び／又はフラノース型、及びL及び／又はD系の、単糖類又は20までの糖単位を有する多糖類に $\beta$ -ジケトン縮合させて得られるものであり、該単糖類又は多糖類は、必ずフリーである少なくとも一のヒドロキシル官能基、及び／又は場合によっては一又は複数の必ず保護されているアミン官能基を有している。

#### 【0050】

よって、本発明の他の主題は、

- 水、又は水と水混和性溶媒、好ましくは極性のプロトン性溶媒、有利にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、N-メチルピロリジン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル及び／又はアルコール類、特にエタノールからなる混合物中に、上述した式Sの単糖類又は多糖類を1当量溶解させ、水素を除き、R'がR'に対して上で付与された定義に相当し、Rが上述したものである、一般式R''-CO-CH<sub>2</sub>-CO-Rの $\beta$ -ジケトン化合物を1~2当量、好ましくは1~1.2当量、有機又は無機塩基、好ましくは無機塩基を1~2当量、好ましくは1~1.2当量添加し、反応混合物を40~100℃の温度、好ましくは75~90℃の温度で、3~30時間、好ましくは5~15時間加熱し、
- ついで、冷却後、反応媒体を、酢酸エチル、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル及びメチルエチルケトンから選択される得る有機溶媒で洗浄し、
- 無機又は有機酸を用いるか又は酸性樹脂を通過させ、好ましくは酸性樹脂を通過させて、水性相を中和し、
- 濃縮した後、エタノール、メタノール、トルエン及び／又はイソプロパノールから選択される有機溶媒を用いて同時-蒸発させ、
- 得られた生成物を真空下で乾燥させ、ついで、場合によってはクロマトグラフィー及び／又は結晶化により精製する、

ことからなることを特徴とする、Xが-CO-に相当する、上述した式(I I)に相当する新規C-グリコシド誘導体の調製方法に関する。

Xが-CO-に相当する、上述した式(I I)に相当する新規のC-グリコシド誘導体の調製のための詳細な例を実施例に記載するが、それは本発明を限定するものではない。

## 【0051】

本発明の合成方法は、溶媒として水、又は水と水混和性溶媒からなる混合物を使用する単一工程で得られ、水又は該混合物は、フリーの形態のヒドロキシル官能基を有する糖類の化学的性質と融和性があるという事実から、Xが-CO-に相当する、上述した式(I I)に相当する新規のC-グリコシド誘導体に、素早く容易にアクセス可能であるという利点を有している。

さらに収率が優れており、実質的に定量的である。

## 【0052】

Xが-CH(OH)-、-CH(NR<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>)-、-CHR'-又は-C(=CHR')-に相当する式(I I)のC-グリコシド誘導体は、当業者によく知られているプロセス、例えば、Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, Jerry March(IV版)1992に記載されている方法により、Xが-CO-に相当する式(I I)のC-グリコシド誘導体から得られる。これらのプロセスには、ヒドロキシル官能基の保護及び脱保護が必要とされる場合があり、これらの保護及び脱保護法は当業者によく知られており、例えば文献Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, P.G.M. Wuts(Wiley Interscience)に記載されている。

## 【0053】

さらに、式(I I)のC-グリコシド誘導体のヒドロキシル官能基のいくらかを、他のヒドロキシル官能基の選択的保護後に硫酸化してもよい。保護後のこの硫酸化反応は、特にA. Lubineauにより文献 J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1993, 1419頁に記載されている。

本発明の化合物の調製のための詳細な例を、さらに実施例において付与する。

## 【0054】

本発明の他の主題は、上述した式(I I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体を含む組成物に関する。

言うまでもなく、本発明の組成物は、式(I I)に相当するC-グリコシド誘導体を単独で又はあらゆる割合の混合物として含有し得る。

本発明の組成物において使用され得る式(I I)に相当するC-グリコシド誘導体の量は、所望される効果に明らかに依存し、線維芽細胞及びケラチノサイトによるプロテオグリカン類及びヒアルロン酸の合成を刺激するのに十分な量でなければならない。

指針を述べると、本発明の組成物は、組成物の全重量に対して0.00001%~25%の量、好ましくは組成物の全重量に対して0.0001%~10%の量で、少なくとも一の式(I I)に相当するC-グリコシド誘導体を含む。

## 【0055】

本発明の組成物は、化粧品的又は製薬的用途、特に皮膚科用用途を意図したものであってよい。好ましくは、本発明の組成物は化粧品的用途を意図している。

有利には、本発明の組成物は、体及び/又は顔の皮膚、及び/又は粘膜(例えば唇)、及び/又は頭皮、及び/又は毛髪、及び/又は爪、及び/又はまつげ、及び/又は眉毛の洗浄及び/又はメイクアップ及び/又はメイクアップの除去のための組成物である。

## 【0056】

本発明の他の主題は、毛髪、顔及び/又は体の皮膚、まつげ、眉毛、爪及び粘膜等のケラチン物質を美容処理するための、上述した組成物の使用に関する。

また本発明の他の主題は、ケラチン物質の外観を改善するための、上述した組成物の使用に関する。

本発明の組成物は、摂取、注射又は皮膚(体の皮膚の任意の領域)、毛髪、爪又は粘膜(頬、頬骨、歯肉、生殖器又は結合粘膜)へ塗布することができる。

投与方法に応じて、本発明の組成物は、特に美容術において、通常使用される任意の提供形態であってよい。

## 【0057】

本発明の好ましい組成物は、局所適用される化粧品用組成物である。

皮膚への局所適用用として、本発明で使用され得る組成物は、特に、水性又は油性溶液、

又はローションもしくはセラム型の分散液、水相に油相を分散させて得られる(O/W)又は逆(W/O)のミルク型の液体又は半液体状のコンシステンシーのエマルション、又は水性又は無水のゲル又はクリーム型の希薄なコンシステンシーのエマルション又は懸濁液、又はマイクロカプセルもしくは微小粒子、もしくはイオン性及び／又は非イオン性の小胞分散液の形態であってよい。これらの組成物は常法によって調製される。

#### 【0058】

本発明の組成物が化粧品的に許容可能な担体を含むことは明らかであり、局所適用に通常使用される任意の提供形態、特に、水性、水性-アルコールもしくは油性の溶液、水中油型又は油中水型又は多相エマルション、水性又は油性のゲル、液状、ペースト状又は固体状の無水製品、小球体により水性相に油相が分散した形態であってよく、これらの小球体は、ポリマー性ナノ粒子、例えばナノスフェア及びナノカプセル、より好ましくはイオン性及び／又は非イオン性の脂質小胞体とすることができる。

この組成物は、多かれ少なかれ流動的であってよく、白色又は有色のクリーム、軟膏、ミルク、ローション、セラム、ペースト又はムースの外観を有するものであってよい。それらは、場合によってはエアゾールの形態で皮膚に適用することもできる。またそれらは固体状の形態、例えば棒状の形態にすることもできる。さらに、手入れ用製品、クレンジング製品、メイクアップ用製品又は単なる脱臭用製品として使用してよい。

#### 【0059】

本発明で使用され得る組成物は、ヘアケア用組成物、特に、シャンプー、ヘアセット用ローション、トリートメントローション、スタイリングクリーム又はゲル、カラーリングシャンプーの形態であってよい染色用組成物(特に、酸化染料)、毛髪の再生用ローション、パーマネントウェーブ用組成物(特に、パーマネントウェーブ施術の第1工程用の組成物)、抜毛防止用ローション又はゲル、駆虫用シャンプー等とすることもできる。

本発明で使用され得る組成物の種々の成分の量は、考慮される分野において従来より使用されている量である。

#### 【0060】

これらの組成物は、顔、手、足、大きな解剖学上のヒダ又はボディのクレンジング、保護、トリートメント又は手入れ用のクリーム(例えば、デイクリーム、ナイトクリーム、メイクアップ除去用クリーム、ファンデーションクリーム又は抗日光用クリーム)、液状ファンデーション、メイクアップ除去用ミルク、ボディの保護用又は手入れ用ミルク、アフターサンミルク、スキンケア用のローション、ゲル又はムース、例えばクレンジングローション、抗日光用ローション又は人工的な日焼け用ローション、入浴用組成物(bath composition)、殺菌剤を含む脱臭用組成物、アフターシェービングゲル又はローション、脱毛クリーム、虫さされ処理用組成物、鎮痛用組成物、ある種の皮膚病、例えば湿疹、しゅさ、乾癬、苔蘚及び激しい痒みの処置用の組成物を構成する。

#### 【0061】

また、本発明で使用され得る組成物は、クレンジングバー又は石鹸を構成する固体状の調製物からなるものであってもよい。

さらに、本発明で使用され得る組成物は、加圧下で噴射剤をさらに含むエアゾール組成物の形態に包装することもできる。

#### 【0062】

本発明で使用され得る組成物がエマルションである場合、脂肪相の割合は、組成物の全重量に対して5重量%~80重量%、好ましくは5重量%~50重量%の範囲であり得る。

エマルションの形態の組成物に使用される油、ロウ、乳化剤及び共乳化剤は、化粧品に由来より使用されているものから選択される。乳化剤と共乳化剤は、組成物の全重量に対して0.3重量%~30重量%、好ましくは0.5重量%~20重量%の割合で組成物中に存在している。エマルションは、さらに脂質小胞体を含むてもよい。

本発明で使用され得る組成物が、油性溶液又はゲルの場合、脂肪相は組成物の全重量に対して90%より多くすることができる。

#### 【0063】

また、知られているように、本発明の組成物は、化粧品又は皮膚科学で通常のアジュバント、例えば、親水性又は親油性のゲル化剤、親水性又は親油性の添加剤、防腐剤、酸化防止剤、溶媒、香料、フィラー、遮蔽剤、顔料、キレート剤、臭気吸収剤及び染料を含有してもよい。これら種々のアジュバントの量は、考慮される分野において、従来より使用されている量、例えば、組成物の全重量に対して0.01%~20%である。これらのアジュバントはその性質により、脂肪相、水性相、脂質小球体及び／又はナノ粒子に取り込まれ得る。

#### 【0064】

本発明の組成物がエマルションである場合、脂肪相の割合は、組成物の全重量に対して5重量%~80重量%、好ましくは5重量%~50重量%の範囲である。エマルションの形態の組成物に使用される油、乳化剤及び共乳化剤は、考慮される分野で従来より使用されているものから選択される。乳化剤と共乳化剤は、組成物の全重量に対して0.3重量%~30重量%、好ましくは0.5重量%~20重量%の範囲の割合で組成物中に存在している。

#### 【0065】

本発明で使用され得る油又はロウとしては、鉱物性油(流動ワセリン)、植物性油(カリテバターの液状留分又はヒマワリ油)、動物性油(ペルヒドロスクアレン)、合成油(プルセリン油)、シリコン油又はロウ(シクロメチコン)、及びフッ化油(ペルフルオロポリエーテル)、ミツロウ、カルナウバロウ又はパラフィンロウを挙げることができる。脂肪アルコール及び脂肪酸(ステアリン酸)をこれらの油に加えることもできる。本発明で使用され得る乳化剤として挙げることもできる例には、ステアリン酸グリセリル、ポリソルベート60、及びガッテフォセ社(Gattefosse)からテフォース(Tefose)(登録商標)63の名称で販売されているPEG-6/PEG-32/ステアリン酸グリコールの混合物が含まれる。本発明で使用され得る溶媒としては、低級アルコール、特にエタノール及びイソプロパノール、及びプロピレングリコールを挙げることができる。

#### 【0066】

本発明において使用され得る乳化剤及び共乳化剤として挙げることもできる例には、ポリエチレングリコールと脂肪酸のエステル、例えばPEG-40ステアレート、PEG-100ステアレート、ポリオールと脂肪酸のエステル、例えばステアリン酸グリセリル及びトリステアリン酸ソルビタルが含まれる。

本発明で使用され得る親水性のゲル化剤としては、カルボキシビニルポリマー類(カーボマー: carbomer)、アクリルコポリマー類、例えばアクリラート/アクリル酸アルキルのコポリマー類、ポリアクリルアミド類、多糖類、例えばヒドロキシプロピルセルロース、天然ガム類及びクレール類を挙げることができ、また、親油性のゲル化剤としては、変性クレール類、例えばベントーン類、脂肪酸の金属塩、例えばステアリン酸アルミニウム、疎水性シリカ、エチルセルロース及びポリエチレンを挙げることができる。

#### 【0067】

言うまでもなく、式(II)の少なくとも一のC-グリコシド誘導体は、GAG類及び／又はPG類における不十分性の負の効果を修正し、特に、真皮等の、皮膚の細胞の機能的状態を改善させるための、GAG類及び／又はPG類の合成又は分泌を刺激又は処理することを意図した化粧品用及び／又は製薬用組成物、特に皮膚科用組成物の調製に使用され得る。

本発明の他の特徴及び利点は、本発明を例証し、限定するものではない以下の実施例により、さらに明らかになるであろう。以下又は上述において特に記載している場合を除いて、割合は重量パーセントとして付与している。

#### 【実施例】

#### 【0068】

実施例1: キシロースのC-グリコシド誘導体の実施例

次の式(i)のC-β-D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オンの合成

#### 【化7】

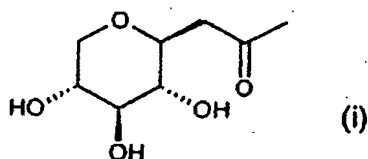
10

20

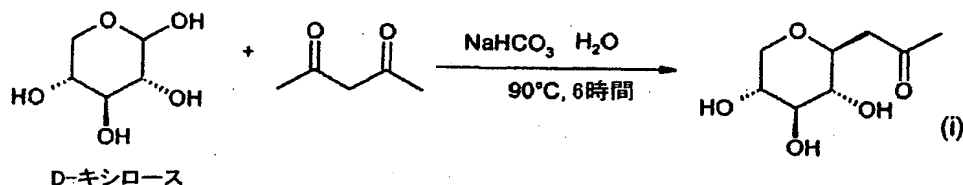
30

40

50



反応スキーム  
【化8】



10

手順：

D-キシロース(1 g、6.66 mmol)を、凝縮器、温度計及び電磁攪拌機を具備する25 mlの三口フラスコにおいて、10 mlの水に溶解させ、続いて2,4-ペンタンジオン(0.82 ml、8 mmol)及び重炭酸ナトリウム(839 mg、10 mmol)を添加する。混合物を90℃で6時間攪拌する。ついで反応媒体をジクロロメタン(5 mlで2回)で洗浄する。水性相を、水性洗浄剤(aqueous washes)で予め調整されたDowex 50X-200樹脂に通す(最終溶液は3-4のpH)。溶出液を濃縮し、ついでエタノールで同時蒸発(co-evaporated)させる。

得られたライトブラウン色の油を真空下で乾燥させる(600 mg、すなわち収率76%)

$^1\text{H}$  NMR：予想構造と一致。

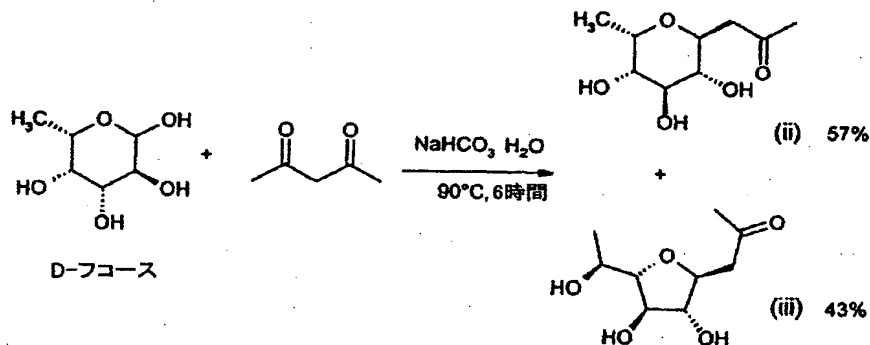
【0069】

実施例2：フコースのC-グリコシド誘導体の実施例

出発物質としてL-フコースを用い、この方法により、2つの異性体：

- 式(ii)の1-(C-β-L-フコピラノシド)プロパン-2-オン、及び
  - 式(iii)の1-(C-β-L-フコフラノシル)プロパン-2-オン、及び
- の混合物を導く。

【化9】



30

40

手順：

L-フコース(0.913 g、5.56 mmol)を、凝縮器、温度計及び電磁攪拌機を具備する25 mlの三口フラスコにおいて、10 mlの水に溶解させ、続いて2,4-ペンタンジオン(0.685 ml、6.67 mmol)及び重炭酸ナトリウム(0.70 g、8.34 mmol)を添加する。混合物を90℃で6時間攪拌する。ついで反応媒体をジクロロメタン(15 mlで2回)で洗浄する。水性相を、水性洗浄剤で予め調整されたDowex 50

50



X-200樹脂に通す(最終溶液は3-4のpH)。溶出液を濃縮し、ついでエタノールで同時蒸発させる。

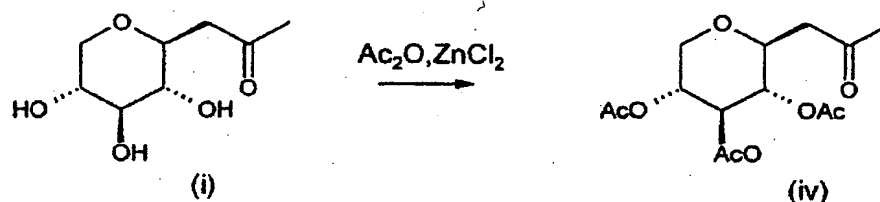
得られた黄色の油を真空下で乾燥させる(674mg、すなわち収率59%)。油をシリカゲルにより色層分析する(溶離剤: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/9))。

【0070】

実施例3: キシロースのC-グリコシド誘導体の保護の実施例

次の式(iv)のC-β-D-(3,4,5-トリアセトキシ)キシロピラノシド-n-プロパン-2-オンの合成

【化10】



10

手順:

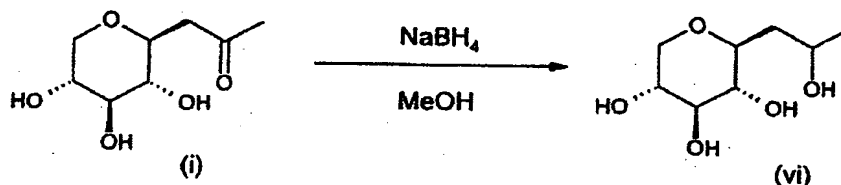
1-(3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル)プロパン-2-オン(5.56 mmol)を、三口フラスコにおいて、10mlの無水酢酸に溶解させ、触媒量のZnCl<sub>2</sub>を添加する。混合物を室温で一晩攪拌する。一晩攪拌した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、有機相を飽和したNaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄し、ついで水で3回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して蒸発させる。過アセチル化された糖が定量的収率で得られる。

【0071】

実施例4: キシロースのC-グリコシド誘導体(Xが-CH(OH)-に相当する式(I)のC-グリコシド誘導体)におけるケトンのヒドロキシルへの還元の実施例

次の式(vi)のC-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパンの合成

【化11】



30

キシロース誘導体(5.56 mmol)を、25mlの丸底フラスコにおいて、10mlのメタノールに溶解させ、0℃まで冷却する。水素化ホウ素ナトリウム(7 mmol)を滴下し、ついで反応媒体を放置して室温まで戻し、15時間攪拌する。混合物を0℃まで冷却し、5mlの水と塩酸(1N)を、反応媒体がpH1になるまで添加し、ついで得られた混合物をブタノールで3回抽出する。有機相を飽和した塩化ナトリウム溶液で2回洗浄し、ついで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、極限まで濃縮する。黄色の油が得られる。

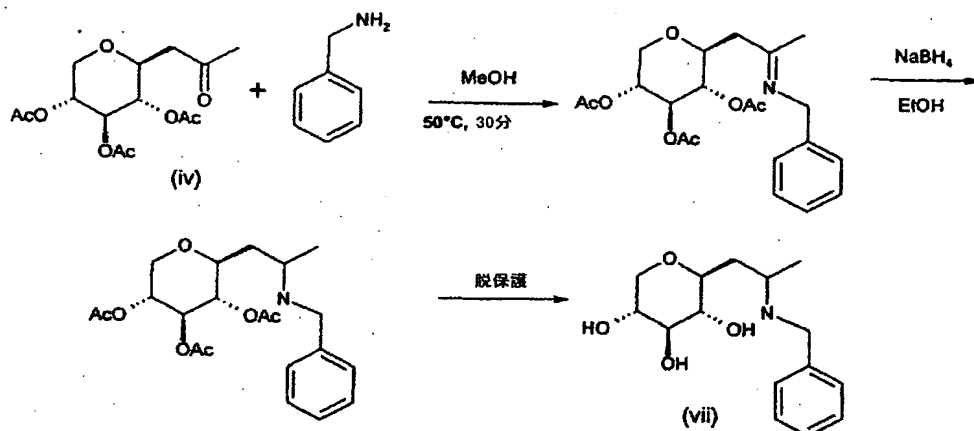
【0072】

実施例5: キシロースのC-グリコシド誘導体(Xが-CH(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)-に相当する式(I)のC-グリコシド誘導体)におけるケトンのアミンへの還元的アルキル化の実施例

次の式(vii)のC-β-D-キシロピラノシド-2-フェニルアミノプロパンの合成

【化12】

40



10

C- $\beta$ -D-(3,4,5-トリアセトキシ)キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン(1 g、3.20 mmol)を、凝縮器、温度計及び電磁攪拌機を具備する25 mlの三口フラスコにおいて、15 mlのメタノールに溶解させ、続いてベンジルアミン(0.34 g、3.20 mmol)を添加する。混合物を50℃で30分攪拌する。ついで反応媒体を極限まで濃縮する。油が得られ、これを真空中で乾燥させる。この油を15 mlのエタノールで希釈し、ついで水素化ホウ素ナトリウム(0.12 g、3.20 mmol)を滴下する。ついで反応媒体を2時間攪拌する。混合物を0℃まで冷却し、5 mlの水と塩酸溶液(1 N)を、pH 1の反応媒体が得られるまで添加し、ついで混合物を抽出する。有機相を飽和した塩化ナトリウム溶液で2回洗浄し、ついで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、極限まで濃縮する。油が得られる。

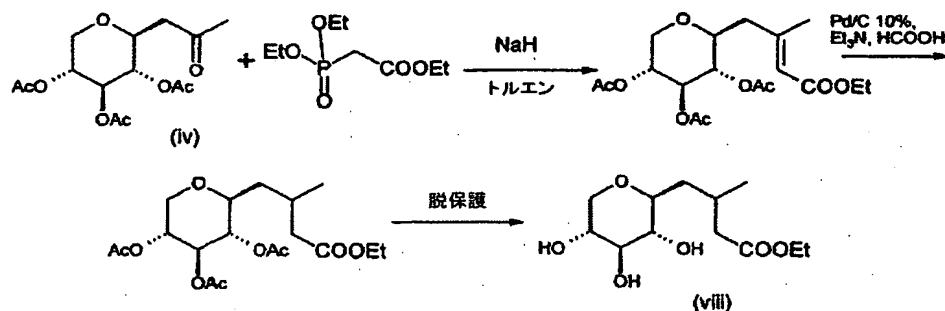
20

脱保護工程は、以下の実施例8に記載される一般的な手順に従って実施される。

【0073】

実施例6：キシロースのC-グリコシド誘導体(Xが-CHR'-に相当する式(I)のC-グリコシド誘導体)におけるウィッティヒ反応によるアルキル鎖へのケトンの転換例  
次の式(viii)の3-メチル-4-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)酪酸エチルの合成

【化13】



40

ウィッティヒ反応：

0.03 mmolのNaH(油に分散させたもの)を窒素下にて、凝縮器、温度計及び電磁攪拌機を具備する50 mlの三口フラスコにおいて、50 mlの無水トルエンに溶解させる。30-35℃の温度に維持しつつ、0.03 mmolのトリエチルホスホンアセテートをこの溶液に滴下する。添加後、混合物を室温で1時間攪拌する。20-25℃の温度に維持しつつ、5 mlの無水トルエンに0.03 mmolの1-(3,4,5-トリアセトキシテトラヒドロピラン-2-イル)プロパン-2-オンが入ったものを、この透明溶液に滴下する。添加後、混合物を60-65℃で15分間加熱し、ついで15-20℃まで冷却する。形成された沈殿物をデカントし、ペースト状の生成物を60℃のトルエンで3回洗浄す

50

る(注釈：デカンテーションは、そのたびに室温にて実施する)。トルエン相を組合せ、所定の乾燥度になるまで蒸発させ、得られた生成物をシリカゲルカラムにて分離する。固形物が得られる。

二重結合の還元：

0.1 mmol の出発物質を 10 ml のエタノールに溶解させ、Pd/C (10%) の存在下、8 バールで水素化する。3 時間後、反応体をセライトを通して濾過し、次いで濾液を蒸発させる。

脱保護工程は以下の実施例 8 に記載される一般的な手順に従って実施される。

【0074】

実施例 7：O-アセチル官能基の脱保護工程

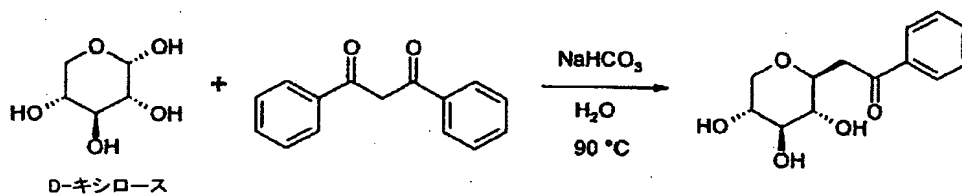
10 ml のメタノールにキシロースのアセチル化誘導体 (5 mmol) が入った溶液を調製する。3 モル当量のナトリウムメトキシド (NaOMe) を添加し、混合物を 3 ~ 12 時間攪拌する。メタノールを蒸発させ、残渣を水で希釈する。水性相を水性洗浄剤で予め調整された Dowex 50X-200 樹脂に通す(最終溶液は 3-4 の pH)。溶出液を濃縮し、ついでエタノールで同時蒸発させる。

得られた油を真空下で乾燥させる。

【0075】

実施例 8：1-フェニル-2-(C-β-D-キシロピラノシド)エタン-1-オン

【化 14】



1 当量の D-キシロース (0.0333 mol; 5 g) を 250 ml の三口フラスコにおいて、約 50 ml の水に溶解させ；1.5 当量の炭酸水素ナトリウム (0.4995 mol; 4.2 g)、50 ml の水及び 1.2 当量のジベンゾイルメタン (0.0399 mol; 9 g) を、スパチュラで滴下する(発熱反応)。

混合物を 90 °C で 6 時間加熱する。

反応媒体を室温まで戻し、生じた沈殿物(この沈殿物が過度のジベンゾイルメタンに相当する)を濾過し；ジクロロメタンで 2 回連続抽出し、水性相を 50 ml のブタノールの 2 フラクションで抽出し；ついでブタノール相を 50 ml の飽和した水性 NaCl の 2 フラクションで洗浄する。回収された有機ブタノール相を所定の乾燥度になるまで濃縮し、生じた沈殿物を水に溶解させ、Dowex 50W 2.200 イオン交換樹脂に通し；回収されたフラクションを所定の乾燥度になるまで濃縮する。

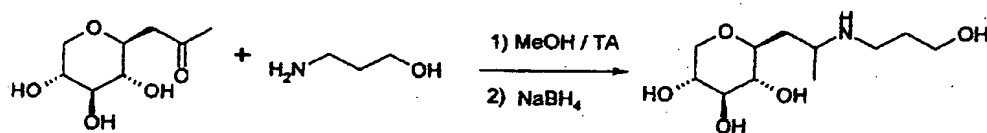
得られた沈殿物を、溶離剤として 3% のメタノール / 97% のジクロロメタンの混合物を使用し、シリカカラムで精製する。

480 mg のベージュ色の沈殿物が得られる。

【0076】

実施例 9：1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C-β-D-キシロピラノース

【化 15】



1 当量の 1-(3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル)プロパン-2-オン (

10

20

30

40

50

2. 6316 mmol ; 500 mg)を、50 mlの三口フラスコにおいて、約20 mlのメタノールに溶解させ；1当量の3-アミノ-1-プロパノール(2. 6316 mmol ; 0. 2 ml)を添加し、混合物を室温で6時間攪拌する。1. 4当量の水素化ホウ素ナトリウム(3. 684 mmol ; 140 mg)をスパチュラで滴下し(発熱反応)、混合物を室温で12時間攪拌する。

所定の乾燥度になるまで反応媒体を濃縮し、得られた油を最小量のエタノールで希釈し；ホウ素塩を除去するために、この混合物を焼結シリカに通し；濾液を所定の乾燥度になるまで濃縮する。

100 mgのベージュ色の油が得られる(収率=15%)。

【0077】

実施例10：ヒアルロン酸の合成に対するC-グリコシド誘導体の効果の実験：

この実験は、ヒトの正常な真皮線維芽細胞培養によって新合成された(neosynthesized)マトリックス中への、放射性グルコサミンの導入度合いを測定することで実施される。放射性グルコサミンの導入は、このグルコサミンのアセチル化形態の導入によりグリコサミノグリカン類が特に新合成されたことを示している。

線維芽細胞内容物を、標準的な細胞培養法に従い、すなわちギブコ社(Gibco)から販売されているMEM/M199培地に、重炭酸ナトリウム(1. 87 mg/ml)、L-グルタミン(2 mM)、ペニシリン(50 IU/ml)及び10%子ウシ血清(ギブコ社)が存在するものを使用して、調製する。

試験は、96ウェルプレートにおいて80%コンフルエンスの細胞培養物で実施する。0. 1~30 mM濃度のC-グリコシド誘導体を、48時間、細胞と接触させる。放射性グルコサミン(D-[6- $H^3$ ]-グルコサミン、Amersham TRK398(814 Bq/mmol)、22 Ci/mmol)によるラベリングを24時間実施する。

導入された放射性グルコサミンのレベルを、Q-セファロースビーズにおけるアニオン性分子の吸着後、6 Mの尿素と0. 2 MのNaClによるアニオン性分子の控えめで中程度の脱着によって、試験の終わりに測定する。ひとたび洗浄されると、担体上に残る高度にカチオン性の分子中に導入された放射性をカウントする。

【0078】

式(I)のC-グリコシド誘導体で処理しなかった細胞からなるコントロールに対して、結果を評価する。

GAG合成を刺激することが知られている正のコントロール(10 ng/mlのTGF $\beta$ )を、正の参照として試験に導入する。

結果は次の表にまとめる：

【表1】

10

20

30

| 処理  |       | 値           | s d      | n   | %       | p              |
|---|-------|-------------|----------|-----|---------|----------------|
| コントロール(培地)  |       | 7793-7681   | 247-176  | 3-3 | 100-100 | —              |
| 正のコントロール(TGF $\beta$ )                            |       | 27124-34865 | 947-2849 | 3-3 | 348-454 | <0.01<br><0.01 |
| D-キシロース   | 0.5mM | 4063        | 347      | 3   | 86      | >0.05          |
|   | 0.1mM | 6586        | 489      | 3   | 102     | >0.05          |
| C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン                | 3mM   | 18271       | 1373     | 3   | 218     | p<0.01         |
|   | 1mM   | 14209       | 1799     | 3   | 169     | p<0.01         |
|   | 0.3mM | 11634       | 626      | 3   | 139     | p<0.05         |
| 1-フェニル-2-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)エタン-1-オン         | 1mM   | 7941        | 172      | 3   | 95      | p>0.05         |
|   | 0.3mM | 8545        | 653      | 3   | 102     | p>0.05         |
|   | 0.1mM | 10113       | 890      | 3   | 120     | p>0.05         |
| 1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C- $\beta$ -D-キシロピラノース | 1mM   | 14832       | 343      | 3   | 140     | p<0.01         |
|   | 0.3mM | 11585       | 804      | 3   | 109     | p>0.05         |
|   | 0.1mM | 11656       | 1084     | 3   | 110     | p>0.05         |
| C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン                |       | 12507-      |          |     |         | <0.01          |
|   | 10mM  | 9811        | 1201     | 3 3 | 161     | >0.05          |
|   | 2mM   | 11014       | 639      | 3   | 131     | <0.01          |
|   | 0.4mM | 8564        | 625      | 3   | 141     | >0.05          |

10

20

測定値は1分当たりのカウント数(c p m)で表す

s d : 標準偏差

p : 信頼区間

n : 反復性

【0079】

これらの結果には：

— C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オンが、0.4、2及び10mMの濃度で、放射性グルコサミンの導入を刺激し；

— C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパンが、0.1、0.3及び1mMの濃度で、放射性グルコサミンの導入を刺激し；

— 1-フェニル-2-(C- $\beta$ -D-キシロピラノシド)エタン-1-オン及び1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C- $\beta$ -D-キシロピラノースが、0.3、1及び3mMの濃度で、放射性グルコサミンの導入を刺激する、ことが示されている。

よって、本発明のC-グリコシド誘導体は放射性グルコサミンの導入を刺激し、これはこのグルコサミンのアセチル化形態の導入により、グリコサミノグリカン類が新合成されたこと示す。

【0080】

実施例11：本発明の組成物

組成物1：水中油型(O/W)クリーム：

30

40

|                                    |             |    |
|------------------------------------|-------------|----|
| モノステアリン酸グリセリル                      | 6.0%        |    |
| ステアリルアルコール                         | 4.0%        |    |
| 流動ワセリン                             | 10.0%       |    |
| シリコーン油                             | 5.0%        |    |
| C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン | 10.0%       |    |
| グリセロール                             | 8.0%        |    |
| カルボボール型のカルボキシビニルポリマー               | 0.3%        | 10 |
| 防腐剤                                | 0.4%        |    |
| 香料                                 | 0.5%        |    |
| トリエタノールアミン                         | 0.3%        |    |
| 水                                  | 全体を100%にする量 |    |

## 【0081】

組成物2：油中水型(W/O)クリーム：

|                                    |             |    |
|------------------------------------|-------------|----|
| オクチルドデカノール                         | 10.0%       | 20 |
| ステアリン酸マグネシウム                       | 4.0%        |    |
| 天然ミツロウ                             | 5.0%        |    |
| セスキオレイン酸ソルビタン                      | 4.5%        |    |
| グリセリルモノステアラート及びジステアラート             |             |    |
| 及びステアリン酸カリウム                       | 1.0%        |    |
| 流動ワセリン                             | 22.0%       |    |
| ホホバ油                               | 4.0%        |    |
| C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン | 2.5%        | 30 |
| 防腐剤                                | 0.4%        |    |
| 香料                                 | 0.6%        |    |
| 水                                  | 全体を100%にする量 |    |

## 【0082】

組成物3：保湿ゲル：

|   |             |
|---|-------------|
| C- $\beta$ -D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン  | 5.0%        |
| グリセロール  | 12.0%       |
| イソパラフィン／水に40%のアクリルアミド／<br>2-アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸ナト<br>リウムのコポリマー[セピゲル(Sepigel) 305] | 5.0%        |
| $\alpha$ - $\omega$ -ヒドロキシル化基を有するポリジメチルシロ<br>キサンとシクロペンタジメチルシロキサンの混合<br>物(15／85)   | 2.0%        |
| 防腐剤   | 0.4%        |
| 香料  | 0.6%        |
| 水   | 全体を100%にする量 |

## 【国際公開パンフレット】

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
4 juillet 2002 (04.07.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/051828 A2(51) Classification internationale des brevets :  
C07D 309/10(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/04166(22) Date de dépôt international :  
21 décembre 2001 (21.12.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/16997 22 décembre 2000 (22.12.2000) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf l'US) :  
L'ORÉAL (FR/RJ), 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).(72) Inventeurs ; et  
(73) Inventeurs/Déposants (pour l'US seulement) : DALKO,  
Marie (FR/RJ), 16, résidence du Château de Courcelles,  
F-91190 (FR) sur Yvette (FR); BRETON, Lionel (FR/RJ),  
14, rue de Sauray, F-78000 Versailles (FR).(74) Mandataire : DODIN, Catherine; L'Oréal/D.P.L., 6, rue  
Bernard Stochelle, F-92385 Châty-Claude (FR).(81) États désignés (nationaux) : AU, AC, AI, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BD, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
NZ, NI, NO, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UK, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (régionaux) : brevets ARPO (CH, GM, KI,  
LS, MW, NZ, SD, SI, SP, TZ, UG, ZM, ZW), brevets  
corréen (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevets  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
HU, IT, LI, MT, NL, PT, SE, SI, TR), brevets OAPI (BJ, CI,  
CX, CZ, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).Publiée :  
sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapportEn ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Titre: NOVEL C-GLYCOSIDE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(56) Titre : NOUVEAUX DERIVES C-GLYCOSIDES ET UTILISATION

(57) Abstract: The invention concerns novel C-glycoside derivatives, their synthesis methods and compositions containing them.  
The invention also concerns the use, in a physiologically acceptable medium, in a cosmetic composition or for preparing a phar-  
macutical composition, of at least a C-glycoside derivative, the compound or composition being designed to stimulate synthesis of  
glycosaminoglycans containing a D-glucosamine and/or N-acetyl-D-glucosamine residues, advantageously proteoglycans containing  
hyaluronic acid, by fibroblasts and/or keratinocytes. The invention further concerns a cosmetic method using such a cosmetic com-  
position.(57) Abstract: L'invention se rapporte à de nouveaux dérivés C-glycosides, leur procédé de synthèse et les compositions les con-  
tenant. L'invention concerne également l'utilisation, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition cosmé-  
tique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, d'au moins un dérivé C-glycoside, le composé ou la composition  
étant destinés à stimuler la synthèse des glycosaminoglycannes contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acetyl-D-glucosamine,  
avantageusement des protéoglycannes, avantageusement des protéoglycannes contenant de l'acide hyaluronique, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes. L'invention se rapporte également à un procédé de traitement cosmétique  
utilisant une telle composition cosmétique.

WO 02/051828 A2



WO 02/051828

PCT/FR01/04166

1

## Nouveaux dérivés C-glycosides et utilisation

La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés C-glycosides, leur  
5 procédé de synthèse et les compositions les comprenant.

Un autre objet de l'invention se rapporte l'utilisation, dans un milieu  
physiologiquement acceptable, dans une composition cosmétique ou pour la  
préparation d'une composition pharmaceutique, d'au moins un dérivé C-glycoside.  
10 le composé ou la composition étant destinés à stimuler la synthèse des  
glycosaminoglycannes contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-  
glucosamine, avantageusement de l'acide hyaluronique, et/ou des  
protéoglycannes, avantageusement des protéoglycannes contenant de l'acide  
hyaluronique, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes.

15

L'invention se rapporte également à un procédé de traitement cosmétique utilisant  
une telle composition cosmétique.

La peau humaine est constituée de deux compartiments à savoir un compartiment  
20 superficiel, l'épiderme, et un compartiment profond, le derme.

L'épiderme humain naturel est composé principalement de trois types de cellules  
qui sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes et les cellules de  
Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses fonctions propres  
25 au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau.

Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son élément  
nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice  
extracellulaire. On y trouve aussi des leucocytes, des mastocytes ou encore des  
30 macrophages tissulaires. Il est également constitué de vaisseaux sanguins et de  
fibres nerveuses.

WO 02/051828

PCT/FR01/01166

2

La matrice extracellulaire du derme, comme celle de tous les tissus conjonctifs de l'organisme, est composée de protéines appartenant plusieurs grandes familles : les collagènes, les glycoprotéines matricielles autres que les collagènes (fibronéctine, laminine), l'élastine et les protéoglycannes. On trouve également dans la matrice extracellulaire du derme, comme celle de tous les tissus conjonctifs de l'organisme, des glycosaminoglycannes sous forme libre (c'est à dire non liés à une protéine).

Il est maintenant bien établi que des interactions spécifiques existent entre ces différentes classes de protéines pour donner naissance à un tissu fonctionnel.

Les protéoglycannes sont des macromolécules complexes constituées d'un tronc protéique central ramifié, ou réseau de protéines, auquel sont attachés de très nombreuses chaînes latérales polysaccharidiques appelées glycosaminoglycannes.

Dans la suite de la présente demande, on désignera les protéoglycannes par l'abréviation PGs et les glycosaminoglycannes par l'abréviation GAGs.

Les GAGs ont longtemps été désignés sous le terme de mucopolysaccharides acides en raison de leur forte capacité de rétention d'eau, de leur nature glucidique et de leur caractère acide provenant de leurs multiples charges négatives.

Ainsi, la polarité des GAGs les fait implicitement participer à certaines fonctions biologiques comme l'hydratation des tissus, la fixation des cations ou le rôle de barrière de filtration ionique.

Les PGs et les GAGs sont synthétisés par différentes cellules au niveau du derme et de l'épiderme: fibroblastes, kératinocytes et mélanocytes.

Les fibroblastes synthétisent majoritairement des collagènes, des glycoprotéines matricielles autres que les collagènes (fibronéctine, laminine), des protéoglycannes et de l'élastine. Les kératinocytes synthétisent majoritairement des GAGs sulfatés et de l'acide hyaluronique alors que les mélanocytes ne produisent apparemment pas d'acide hyaluronique.

WO 02/051428

PCT/FR01/04166

3

Lorsqu'ils sont incorporés dans un PG, les GAGs sont des chaînes linéaires composées de la répétition d'un diholoside de base contenant toujours une hexosamine (glucosamine ou galactosamine) et un autre ose (acide glucuronique, acide iduronique ou galactose). La glucosamine est soit N-sulfatée, soit N-acétylée. En revanche, la galactosamine est toujours N-acétylée. En outre, il peut y avoir des sulfates O-liés sur l'hexosamine, l'acide uronique et le galactose. Le fort caractère anionique des GAGs s'explique par la présence de groupes carboxylates au sein des acides hexuroniques (acide glucuronique et acide iduronique) et de groupes sulfate O- et N-liés.

Les principaux GAGs sont l'acide hyaluronique ou hyaluronanne (HA), l'héparane sulfate (HS), l'héparine (HP), la chondroïtine, la chondroïtine sulfate (CS), la chondroïtine 4-sulfate ou chondroïtine sulfate A (CSA), la chondroïtine 6-sulfate ou chondroïtine sulfate C (CSC), le dermatane sulfate ou chondroïtine sulfate B (CSB) et le kératane sulfate (KS) qui diffère des autres glycosaminoglycannes par la présence de galactose à la place de l'acide uronique.

Lorsqu'ils sont associés à une protéine sous forme de PG les GAGs sont liés par des structures d'ancrage aux différentes chaînes polypeptidiques, nommées protéine « core » ou protéine porteuse, et forment ainsi des molécules de PGs.

Les GAGs peuvent également exister dans la matrice extracellulaire sous forme libre c'est à dire non liée à une protéine matricielle : c'est notamment le cas de l'acide hyaluronique.

Lors de la synthèse des PGs, les GAGs sont polymérisés à partir de ces structures d'ancrage.

La synthèse des GAGs nécessite l'action coordonnée et concertée d'enzymes très spécifiques (transférases, épimérases, sulfotransférases) adjacentes dans la membrane du réticulum endoplasmique et de l'appareil de golgi. Puis une multitude de réactions biochimiques (N-désacétylation, N- et O-sulfatations, épimérisation) modifient les deux oses constitutifs du motif de base et cela de

WO 02/051928

4

PCT/FR01/01166

manière hétérogène le long de la chaîne. D'une chaîne d'héparane sulfate à l'autre par exemple, le rapport acide glucuronique/acide iduronique, la nature, le nombre et la position des O-sulfatations, ainsi que le rapport N-sulfate/O-sulfate peuvent varier, ce qui, potentiellement offre une immense diversité structurale.

5 De façon générale, les rôles biologiques des PGs sont très diversifiés, allant d'une fonction passive de support mécanique (par exemple serglycines) ou d'un rôle de barrière ionique de filtration moléculaire (par exemple perlecanne et bamacanne de la membrane basale glomérulaire), à des effets plus spécifiques dans  
10 l'adhésion, l'étalement, la prolifération, la différenciation cellulaire ou la morphogenèse, ou, à des effets très spécifiques d'interactions PG-protéine, tels que la fonction de récepteur du bétaglycane ou l'interaction de la décorine avec le collagène.

15 Un des rôles du tissu conjonctif dermique est de protéger l'organisme contre les agressions externes en formant en même temps une interface informative. Pour ce faire, le derme possède une forte résistance mécanique en gardant, toutefois, une grande souplesse.

Sa résistance est assurée par le réseau dense des fibres de collagène, mais ce  
20 sont les PGs et l'acide hyaluronique, en assurant l'hydratation, la distribution et la souplesse des fibres qui font la différence entre la peau et, par exemple, le cuir.

Les PGs constituent 0,5 à 2 % du poids sec du derme, le collagène en représentant à lui seul jusqu'à 80 %.

25 La concentration et la distribution dans la peau humaine des GAGs et des PGs varient avec l'âge.

L'acide hyaluronique ou hyaluronanne (HA) est le principal GAG du derme, ce dernier renfermant la moitié d'HA de l'organisme.

La synthèse d'HA est effectuée notamment par les fibroblastes, à proximité de la  
30 face interne de la membrane plasmique. Elle s'effectue de façon continue. Ce polysaccharide gigantesque (plusieurs millions de daltons) possède une viscosité intrinsèque très élevée, assurant l'hydratation et l'assemblage des différents éléments du tissu conjonctif par formation de complexes supramoléculaires.

WO 02/051828

PCT/FR01/04166

5

Le dermatane sulfate (DS), initialement isolé du derme, est aussi très abondant dans la peau. Il constitue 40 à 50 % des GAGs dermiques.

5 Parallèlement aux mécanismes contribuant à l'élaboration de ces matrices extracellulaires spécialisées, il existe des processus de remodelage continu dont la régulation dépend de la balance entre synthèse et dégradation des éléments protéiques de la matrice.

Plusieurs familles de protéases matricielles sont maintenant décrites ainsi que les facteurs intervenant dans leur activation-inactivation.

10

Au cours du vieillissement chronologique et/ou actinique, le derme et l'épiderme subissent de nombreuses modifications et dégradations qui se traduisent, avec l'âge, par une flaccidité et une perte de souplesse cutanée.

15

Parmi les éléments dégradés (notamment collagène et élastine), les PGs et les GAGs sont également altérés. En effet, au cours du vieillissement, les fibroblastes et les kératinocytes produisent de moins en moins de PGs et de GAGs et leur synthèse est imparfaite. Il en résulte une désorganisation importante : le dépôt des GAGs sur le squelette protéique formant le PG est anormal, ce qui a pour conséquence, une moins grande avidité pour l'eau de ces PGs et donc une

20

diminution de l'hydratation et de la tonicité des tissus.

Restaurer une production normale de PGs et de GAGs par les fibroblastes et les kératinocytes contribue, en partie, à compenser la perte en hydratation cutanée.

25 La dégradation de ces matrices contribue donc au phénomène d'assèchement et de perte de souplesse de la peau.

On comprend donc l'importance de pouvoir disposer de produits dont les effets visent à maintenir le taux de PGs et de GAGs dans la peau et lui maintenir ainsi entre autre une bonne hydratation et une bonne souplesse.

30

A cet égard la demanderesse a découvert, de manière surprenante et inattendue, que des dérivés C-glycosides sont capables d'augmenter la synthèse des glycosaminoglycannes contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-

WO 02/051828

PCT/FR01/A-4166

6

glucosamine, avantageusement de l'acide hyaluronique, et/ou des protéoglycannes, avantageusement des protéoglycannes contenant de l'acide hyaluronique, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes.

- 5 Dans l'art antérieur, le document WO99/24009 de LVMH décrit l'utilisation du D-xylose, de ses esters et des oligosaccharides contenant du D-xylose pour améliorer la fonctionnalité des cellules de l'épiderme et plus particulièrement comme agent cosmétique ou dermatologique destiné à stimuler la synthèse et/ou la sécrétion des PGs et/ou des GAGs par les kératinocytes, notamment les
- 10 kératinocytes de l'épiderme, ledit agent étant incorporé dans une composition cosmétique ou pharmaceutique.

En outre, les documents US 4,446,312 et US 4,454,123 décrivent des dérivés de type C- $\beta$ -D-xylopyranoside de formule suivante :

15



dans laquelle R<sub>3</sub> représente un groupe alkyle ayant respectivement de 1 à 5 et de 6 à 25 atomes de carbone.

- Les deux documents US 4,446,312 et US 4,454,123 décrivent que les composés
- 20 C- $\beta$ -D-xylopyranoside précités induisent la biosynthèse de la chondroïtine sulfate tout en réduisant la quantité de protéoglycane présents à la surface des membranes cellulaires constitutives des tissus.

- Cependant, à la connaissance de la Demanderesse, il n'a jamais été décrit dans
- 25 l'état de la technique l'utilisation de dérivés C-glycosides pour stimuler la synthèse des glycosaminoglycannes contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, avantageusement de l'acide hyaluronique, et/ou des protéoglycannes, avantageusement des protéoglycannes contenant de l'acide hyaluronique, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes.

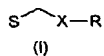
30

WO 02/051828

PCT/FR01/04166

7

L'invention a donc pour premier objet l'utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) suivante :



5 dans laquelle,

- S représente un monosaccharide ou un polysaccharide jusqu'à 20 unités sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle obligatoirement libre et/ou éventuellement une ou plusieurs fonctions amine éventuellement protégée,
- la liaison S-CH<sub>2</sub>X représente une liaison de nature C-anomérique,
- 15 - X représente un groupement choisi parmi: -CO-, -CH(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)-, -CHR'-, -C(=CHR')-,
- R représente une chaîne alkyle, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, un cycle cycloalkyle, cycloperfluoroalkyle, cyclohydrofluoroalkyle, comprenant de 1 à 18 atomes de carbone, un radical phényle ou benzyle, la dite chaîne, ledit cycle ou ledit radical pouvant être éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre, l'azote, le silicium, et éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi -OR'<sub>1</sub>, -SR''<sub>1</sub>, -NR'''<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -COOR''<sub>2</sub>, -CONHR'''<sub>2</sub>, -CN, halogène, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle et/ou au moins un radical cycloalkyle, aryle, hétérocyclique éventuellement substitués,
- 25 - R', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, identiques ou différents ont la même définition que celle donnée pour R, et peuvent également représenter un hydrogène et un radical hydroxyle,
- 30

WO 02/051828

PCT/FR01/04166

8

- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical choisi parmi un radical alkyle, hydroxyle, perfluoroalkyle et/ou hydrofluoroalkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 30 atomes de carbone,

5 dans une composition cosmétique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, ladite composition étant destinée à stimuler la synthèse des glycosaminoglycannes contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, avantageusement de l'acide hyaluronique, et/ou des  
10 protéoglycannes, avantageusement des protéoglycannes contenant de l'acide hyaluronique, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes.

Un autre objet de l'invention se rapporte à l'utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside de formule (I) telle que définie précédemment dans une composition cosmétique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, en tant  
15 qu'agent destiné à stimuler la synthèse des glycosaminoglycannes contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, avantageusement de l'acide hyaluronique, et/ou des protéoglycannes, avantageusement des protéoglycannes contenant de l'acide hyaluronique, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes.

20 Un autre objet de l'invention se rapporte à l'utilisation d'un dérivé C-glycoside de formule (I) telle que définie précédemment, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou dermatologique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, la dite composition étant destinée à stimuler la synthèse des  
25 glycosaminoglycannes contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, avantageusement de l'acide hyaluronique, et/ou des protéoglycannes, avantageusement des protéoglycannes contenant de l'acide hyaluronique, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes

30 L'invention concerne également les isomères optiques et/ou géométriques des dérivés C-glycosides répondant à la formule (I), seuls ou en mélange en toutes proportions, ainsi que les sels physiologiquement acceptables de ces dérivés.



WO 02/051428

PCT/FR01/01166

9

Par milieu physiologiquement acceptable, on comprend un milieu compatible avec la peau, les muqueuses, les ongles, le cuir chevelu et/ou les cheveux.

La liaison C-anomérique peut être  $\alpha$  ou  $\beta$ .

5

Bien entendu, selon l'invention, les dérivés C-glycosides répondant à la formule (I) peuvent être utilisés seuls ou en mélange et en toute proportion.

10 Selon l'invention, les dérivés C-glycosides répondant à la formule (I) peuvent être d'origine naturelle ou synthétique, totalement ou partiellement purifiés ou toute préparation les contenant.

15 Par origine naturelle, on entend un dérivé extrait de matériel naturel dans lequel il se trouve présent, par exemple des plantes. Par origine synthétique on entend un dérivé préparé par synthèse chimique ou par biotechnologie.

20 L'expression " totalement ou partiellement purifiés " signifie ici que, durant sa synthèse ou par rapport à son état naturel (plante ou cellules fraîches ou desséchées), le dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) dans la composition de l'invention, a été concentré et/ou a été débarrassé, respectivement d'au moins une partie des produits réactionnels secondaires issus de sa synthèse ou d'au moins une partie des autres constituants du matériel naturel dans lequel il se trouve présent.

25 Selon une forme préférée de l'invention, on utilise des dérivés C-glycosides répondant à la formule (I) pour lesquels  $R^1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ , identiques ou différents ont la même définition que celle donnée pour R, et peuvent également représenter un radical hydroxyle.

30 Selon une forme préférée de l'invention, on utilise des dérivés C-glycosides répondant à la formule (I) pour lesquels S représente un monosaccharide ou un polysaccharide contenant jusqu'à 6 unités sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins

WO 02/051828

PCT/FR01/01166

10

une fonction hydroxyle obligatoirement libre et/ou éventuellement une ou plusieurs fonctions amine obligatoirement protégée, X et R conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données.

- 5 Avantageusement, les monosaccharides préférés sont choisis parmi le D-glucose, le D-galactose, le D-mannose, le D-xylose, le D-lyxose, le L-fucose, L-arabinose, le L-rhamnose, l'acide D-glucuronique, l'acide D-galacturonique, l'acide D-iduronique, la N-acétyl-D-glucosamine, la N-acétyl-D-galactosamine et désigne  
10 avantageusement le D-glucose, le D-xylose, la N-acétyl-D-glucosamine ou le L-fucose, et très préférentiellement le D-xylose.

Avantageusement encore, les polysaccharides préférés contenant jusqu'à 6 unités sucre sont choisis parmi le D-maltose, le D-lactose, le D-cellobiose, le D-maltotriose, un disaccharide associant un acide uronique choisi parmi l'acide D-  
15 iduronique ou l'acide D-glucuronique avec une hexosamine choisi parmi la D-galactosamine, la D-glucosamine, la N-acétyl-D-galactosamine, la N-acétyl-D-glucosamine, un oligosaccharide contenant au moins un xylose avantageusement choisis parmi le xylobiose, le méthyl- $\beta$ -xylobioside, le xylotriose, le xylotétraose, le  
20 xylopentaose et le xylohexaose et préférentiellement le xylobiose qui est composé de deux molécules de xylose liés par une liaison 1-4.

Selon une autre forme préférée de l'invention, on utilise des dérivés C-glycosides répondant à la formule (I) pour lesquels X représente un groupement choisi parmi  
-CO-, -CH(OH)-, -CH(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-, -C(=CHR')- et représente très  
25 avantageusement un groupement -CO-, -CH(OH)- -CH(NH<sub>2</sub>)-, S et R conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données.

Selon encore une autre forme préférée de l'invention, on utilise des dérivés C-glycosides répondant à la formule (I) pour lesquels R représente une chaîne  
alkyle, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle linéaire ou ramifiée, saturée ou  
30 insaturée, un cycle cycloalkyle, cycloperfluoroalkyle, cyclohydrofluoroalkyle, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical phényle ou benzyle la dite chaîne, ledit cycle ou ledit radical pouvant être éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre, l'azote, le silicium, et

WO 02/051428

PCT/FR01/4166

11

éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi  $-OR^1$ ,  $-SR^{*1}$ ,  $-NR^{*1}R^2$ ,  $-COOR^2$ ,  $-CONHR^{*2}$ ,  $-CN$ , halogène, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle et/ou au moins un radical cycloalkyle, aryle, hétérocyclique éventuellement substitués, S et X conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données.

Dans une autre forme préférée de l'invention, on utilise des dérivés C-glycosides répondant à la formule (I) pour lesquels  $R^1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ , identiques ou différents ont la même définition que celle donnée pour R, et peuvent également représenter un hydrogène et un radical hydroxyle, S, X et R conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données.

Dans ces formes préférées de l'invention, on utilise des dérivés C-glycosides répondant à la formule (I) pour lesquels  $R^1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R^{*1}$ ,  $R^{*2}$ ,  $R^{*1}$ ,  $R^{*2}$ ,  $R^{*1}$ ,  $R^{*2}$  étant définis comme précédemment, S, X et R conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données.

Par "ensemble des définitions précédemment données" pour S, X et R on entend ici aussi bien les définitions générales que les définitions préférées.

Parmi les dérivés C-glycosides de formule (I), utilisés selon l'invention, on préfère tout particulièrement :

- le C- $\beta$ -D-xylopyranoside-n-propane-2-one ;
- le C- $\alpha$ -D-xylopyranoside-n-propane-2-one ;
- 1-phenyl-2-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-ethane-1-one ;
- 1-phenyl-2-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-ethane-1-one ;
- 1-[2-(3-hydroxy-propylamino)-propyl]-C- $\beta$ -D-xylopyranose ;
- 1-[2-(3-hydroxy-propylamino)-propyl]-C- $\alpha$ -D-xylopyranose ;
- le C- $\beta$ -D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane ;
- le C- $\alpha$ -D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane ;
- le C- $\beta$ -D-xylopyranoside-2-amino-propane ;
- le C- $\alpha$ -D-xylopyranoside-2-amino-propane ;
- le C- $\beta$ -D-xylopyranoside-2-phénylamino-propane ;

WO 02/051828

12

PCT/FR01/04166

- le C- $\alpha$ -D-xylopyranoside-2- phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-butyrique
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- 5 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- 10 - l'acide 6-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-hexane-2,8-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-hexane-2,8-diol ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- 15 - l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- 20 - l'acide 5-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-4-phénylamino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-4-phénylamino-pentanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- la 1-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- 25 - la 1-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- la 1-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- la 1-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- 30 - le 1-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;

WO 02/051828

13

PCT/FR01/01166

- le 1-(C-β-D-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- le 1-(C-α-D-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- le 1-(C-β-L-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- le 1-(C-α-L-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- 5 - le 1-(C-β-D-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C-α-D-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C-β-L-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C-α-L-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-β-D-fucopyranoside)-butyrique ;
- 10 - l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-α-D-fucopyranoside)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-β-L-fucopyranoside)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-α-L-fucopyranoside)-butyrique ;
- l'acide 6-(C-β-D-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- 15 - l'acide 6-(C-β-L-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-L-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-L-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- 20 - l'acide 6-(C-α-L-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-L-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-L-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- 25 - le 1-(C-β-D-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C-α-D-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C-β-L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C-α-L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 5-(C-β-D-fucopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- 30 - l'acide 5-(C-α-D-fucopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-β-L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol-4-céto-pentanoïque ;

WO 02/051428

14

PCT/FR01/04166

- l'acide 5-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- 5 - l'acide 5-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- 10 - le 1-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- 15 - le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- 20 - l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-butyrique ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- 25 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- 30 - le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;

WO 02/051428

15

PCT/FR01/04166

- l'acide 6-(C-β-D-Glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-Glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- 5 - l'acide 6-(C-β-D-Glucopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- le 1-(C-β-D-Glucopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- 10 - le 1-(C-α-D-Glucopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- le 1-(C-β-D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- le 1-(C-α-D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- le 1-(C-β-D-galactopyranosyl)-2-amino-propane ;
- le 1-(C-α-D-galactopyranosyl)-2-amino-propane ;
- 15 - le 1-(C-β-D-galactopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C-α-D-galactopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(β-D-galactopyranosyl)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(α-D-galactopyranosyl)-butyrique ;
- l'acide 6-(C-β-D-galactopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- 20 - l'acide 6-(C-α-D-galactopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-galactopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-galactopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- 25 - l'acide 6-(C-β-D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- le 1-(C-β-D-galactopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C-α-D-galactopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 6-(C-β-D-galactopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- 30 - l'acide 6-(C-α-D-galactopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;

WO 02/051828

18

PCT/FR01/04166

- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- 5 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- la 1-(C- $\beta$ -D-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 1-(C- $\alpha$ -D-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- 10 - la 1-(C- $\beta$ -L-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 1-(C- $\alpha$ -L-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 3'-(acétamido-C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-propane-2'-one ;
- la 3'-(acétamido-C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-propane-2'-one ;
- la 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- 15 - la 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2-amino-propane ;
- la 1-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- la 1-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(acétamido-C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-butyrique ;
- 20 - l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(acétamido-C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-butyrique ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- 25 - l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- 30 - la 1-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- la 1-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;



WO 02/051828

17

PCT/FR01/4166

- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-hydroxy- pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-hydroxy- pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-amino- pentanoïque ;
- 5 - l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-amino- pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-phénylamino- pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-phénylamino- pentanoïque ;
- la 1-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-pentane-2,8-diol ;
- la 1-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-pentane-2,8-diol.

10

Ainsi, les dérivés C-glycoside répondant à la formule (I) présentent des activités remarquables pour stimuler la synthèse des GAGs contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, avantageusement de l'acide  
 15 hyaluronique, et/ou des PGs, avantageusement des PGs contenant de l'acide hyaluronique, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes.

Plus précisément, il est apparu que les dérivés C-glycosides de formule (I), du fait de leur effet de stimulation de la synthèse des GAGs contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, avantageusement de l'acide  
 20 hyaluronique, et/ou des PGs, avantageusement des PGs contenant de l'acide hyaluronique, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes permettaient :

- de lutter contre le vieillissement de l'épiderme. Il est en effet connu que le  
 25 vieillissement de l'épiderme est, pour une part importante, lié à une perte d'acide hyaluronique,

- de maintenir et/ou stimuler l'hydratation et/ou de lutter contre le dessèchement de la peau lié à une insuffisance de l'action des GAGs, en particulier de l'acide  
 30 hyaluronique. Un tel dessèchement est en particulier observé sur les peaux âgées et est lié essentiellement à une perte d'acide hyaluronique,

WO 02/051424

PCT/FR01/04146

18

- d'améliorer la tonicité de la peau. Il a été en effet observé que l'augmentation de la synthèse des PGs et des GAGs permettait de créer un environnement cellulaire hydraté favorable aux échanges de nutriments, d'ions, de cytokine et de facteurs de croissance sécrétés par des cellules épidermiques. Un tel environnement est favorable aussi à l'élimination des métabolites toxiques. Cet effet se traduit donc par une peau tonique et en bonne santé,

- de maintenir ou restaurer la souplesse et l'élasticité de la peau. Cet effet est lié à la stimulation de la synthèse des PGs et des GAGs qui permet de créer un environnement hydraté pour les constituants matriciels, en particulier au niveau de la jonction dermo-épidermique pour favoriser les micro-déplacements entre les éléments de cette matrice lors d'un stress mécanique. Un tel effet contribue donc à faire une peau plus souple et plus élastique,

- d'améliorer la minéralisation de l'épiderme, rendant ainsi la peau plus saine et améliorant sa vitalité. Cet effet est lié à l'amélioration de la synthèse des GAGs qui permet d'assurer une bonne minéralisation de l'épiderme. En effet, les GAGs, par leurs groupements charges, peuvent fixer les ions et contribuer à l'osmolarité de l'épiderme. Là encore, une bonne minéralisation de la peau est synonyme de peau saine présentant une bonne vitalité,

- de faciliter les échanges intercellulaires. Cet effet est à rapprocher également de la stimulation de la synthèse des GAGs qui permet d'assurer une différenciation correcte de l'épiderme puisqu'une destruction de l'acide hyaluronique provoque une ouverture des espaces intercellulaires et une acantose épidermique. Cet effet permet d'obtenir une peau plus tonique, plus dense et plus compacte,

- d'améliorer la structure tridimensionnelle de la jonction dermo-épidermique. Ceci est également à relier à l'amélioration de la synthèse des PGs et des GAGs qui permet d'assurer l'organisation spatiale des constituants matriciels en assurant, par exemple, au niveau de la jonction dermo-épidermique, le renforcement de la liaison entre la laminine-6 et la nidogène (la nidogène est une glycoprotéine qui avec la laminine fixe les cellules endothéliales au collagène de type IV).

WO 02/051428

PCT/FR01/01166

19

- de faciliter la cicatrisation sans formation de cicatrices, permettant ainsi la réparation de micro-traumatismes épidermiques qui apparaissent lorsqu'il y a rupture de la continuité cutanée. Un tel effet permet de lutter contre les gerçures et l'aspect craquelé de la peau,

- de faciliter la migration des kératinocytes, permettant la formation d'une couche cornée de bonne qualité,

10 - de moduler l'action des facteurs de croissance et des cytokines produits par les cellules de la peau. Un tel effet permet aux cellules de disposer des signaux dont elles ont besoin pour assurer leur fonction.

L'invention a donc pour objet, l'utilisation, dans une composition cosmétique  
15 comprenant un milieu physiologiquement acceptable, d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) telle que définie précédemment, le dérivé ou la composition étant destinés à contribuer à au moins une des activités suivantes:

- lutter contre le vieillissement de l'épiderme,
- 20 - maintenir et/ou stimuler l'hydratation et/ou lutter contre le dessèchement de la peau lié à une insuffisance de l'action des GAGs contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, en particulier de l'acide hyaluronique,
- améliorer la tonicité de la peau,
- 25 - de maintenir ou restaurer la souplesse et l'élasticité de la peau,
- améliorer la minéralisation de l'épiderme, rendant ainsi la peau plus saine et améliorant sa vitalité,
- faciliter les échanges intercellulaires,
- lutter contre les gerçures et l'aspect craquelé de la peau.

30

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) telle que définie précédemment pour la fabrication d'une composition pharmaceutique notamment dermatologique comprenant un

WO 02/051828

20

PCT/FR01/01166

milieu physiologiquement acceptable, la dite composition étant destinée à traiter les insuffisances de la synthèse des GAGs contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, avantageusement de l'acide hyaluronique, et/ou des PGs, avantageusement des PGs contenant de l'acide hyaluronique, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes, en vue de corriger les effets négatifs desdites insuffisances, en particulier d'améliorer l'état fonctionnel des cellules de la peau, notamment de l'épiderme.

Cette composition pharmaceutique pourra en particulier être destinée à faciliter la cicatrisation et à réparer les micro-traumatismes épidermiques ou à traiter les ulcérations cutanées, en particulier des ulcérations des jambes, ou à réduire les stria distensae de la grossesse.

La quantité de dérivés C-glycosides de formule (I) utilisable selon l'invention est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure.

Pour donner un ordre de grandeur, au moins un dérivé C-glycoside de formule (I) peut être utilisé selon l'invention en une quantité représentant de 0,00001% à 25% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,0001% à 10% du poids total de la composition.

Pour maintenir et/ou stimuler l'hydratation et/ou la souplesse et l'élasticité de la peau et/ou des muqueuses, lutter contre le vieillissement de l'épiderme, maintenir et/ou stimuler l'hydratation et/ou lutter contre le dessèchement, améliorer la tonicité de la peau, maintenir ou restaurer la souplesse et l'élasticité de la peau, améliorer la minéralisation de l'épiderme, rendant ainsi la peau plus saine et améliorant sa vitalité, faciliter les échanges intercellulaires, améliorer la structure tridimensionnelle de la jonction dermo-épidermique, faciliter la cicatrisation sans formation de cicatrices, faciliter la migration des kératinocytes, permettant la formation d'une couche cornée de bonne qualité, moduler l'action des facteurs de croissance et/ou des cytokines produits par les cellules de la peau, par la stimulation de synthèse des GAGs contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-

WO 02/051828

21

PCT/FR01/0166

acétyl-D-glucosamine, avantageusement de l'acide hyaluronique, et/ou des PGs, avantageusement des PGs contenant de l'acide hyaluronique, la composition cosmétique selon l'invention est à appliquer sur la peau d'un individu et est éventuellement laissé en contact plusieurs heures et est éventuellement rincé.

5

Ainsi, la présente invention a pour autre objet un procédé de traitement cosmétique de la peau et/ou du cuir chevelu et/ou des muqueuses, destiné à :

- lutter contre le vieillissement de l'épiderme,
- maintenir et/ou stimuler l'hydratation et/ou lutter contre le dessèchement de la
- 10 peau lié à une insuffisance de l'action des GAGs contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, en particulier de l'acide hyaluronique,
- améliorer la tonicité de la peau,
- de maintenir ou restaurer la souplesse et l'élasticité de la peau,
- 15 - améliorer la minéralisation de l'épiderme, rendant ainsi la peau plus saine et améliorant sa vitalité,
- faciliter les échanges intercellulaires,
- lutter contre les gerçures et l'aspect craquelé de la peau,

caractérisé en ce que l'on applique sur la peau et/ou le cuir chevelu et/ou les

20 muqueuses une composition cosmétique comprenant au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I), à laisser celle-ci en contact avec la peau et/ou les muqueuses et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer.

Le procédé de traitement présente les caractéristiques d'un procédé cosmétique

25 dans la mesure où il permet d'améliorer l'esthétique ou le confort de la peau et/ou des muqueuses et/ou du cuir chevelu.

Au cours de ces vingt dernières années, la chimie des dérivés C-glycosides a connu un essor considérable.

30 Deux raisons principales expliquent cet intérêt à savoir;

- contrairement aux dérivés O-glycosides, les dérivés C-glycosides sont parfaitement stables dans les milieux biologiques car non métabolisables ;
- il a par ailleurs été montré que les structures C-glycosidiques possèdent des

WO 02/051828

22

PCT/FR01/04166

propriétés conformationnelles très proches de leurs analogues O-glycosidiques (voir en particulier l'ouvrage "C-Glycoside Synthesis", Postema M. H. D., CRC Press, 1995).

5 Les dérivés C-glycosides sont bien connus dans la littérature scientifique; on peut notamment citer les publications suivantes :

- Allevi *et al.* (*J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, pp. 101-102) qui décrit des dérivés de C-glucopyranosyles;
- Nakamura *et al.* (*Tetrahedron Letters*, 1996, 37, pp. 3153-3156);
- 10 - Teang *et al.* (*J. Org. Chem.* 1985, 50, pp. 4659-4661) décrit des dérivés pyranose bicycliques;
- Lay *et al.* (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 1994, pp. 333-338) qui décrit des dérivés de disaccharides;
- Karagiri *et al.* (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 1984, pp. 553-560) qui décrit des pyranozofuranes et ses dérivés; et
- 15 - Clingerman *et al.* (*J. Org. Chem.* 1983, 48, pp. 3141-3146) qui décrit des dérivés de ribofuranosyle.

La plupart des dérivés C-glycosides décrits dans l'art antérieur présentent des  
20 fonctions hydroxyles toujours protégées. Ces produits connus sont préparés par des méthodes de synthèse particulièrement laborieuses puisqu'elles nécessitent dans tous les cas de protéger les fonctions hydroxyles.

A la connaissance de la demanderesse, très peu de documents décrivent des dérivés C-glycoside présentant des fonctions hydroxyles non protégés.

25

On peut citer les documents suivants.

Le document *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, 1984, pages 2647-2655 décrit un procédé de synthèse conduisant notamment aux deux dérivés C-glycosides suivants :

- 30 - 1-(2-Acétamido-2-déoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-octane et,
- 1-(2-Acétamido-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-octane.

WO 02/051428

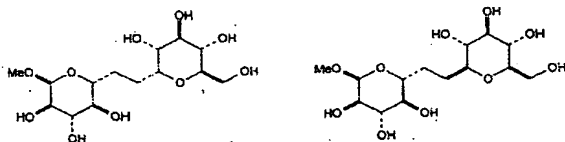
23

PCT/FR01/014166

Le document Liebigs Ann. Chem. 1985, pages 2403-2419 décrit un procédé de synthèse au cours duquel le 1-( $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-phényl-éthane est formé transitoirement.

- 5 Le document J.Org.Chem. 1991, 56, pages 6412-6422 décrit un procédé de synthèse conduisant notamment aux dérivés C-glycosides suivants :
- le 1-( $\alpha$ -C-D-Glucopyranosyl)-propane ;
  - le 1-( $\beta$ -C-D-Glucopyranosyl)-propane ;
  - le 1-( $\alpha$ -C-D-Glucopyranosyl)-2,3-propanediol ;
  - 10 - le 1-( $\beta$ -C-D-Glucopyranosyl)-2,3-propanediol ;
  - le 1-(2-Déoxy- $\alpha$ -C-D-Glucopyranosyl)-2,3-propanediol ;
  - le 1-(2-Déoxy- $\beta$ -C-D-Glucopyranosyl)-2,3-propanediol.

- 15 Le document J.Org.Chem. 1991, 56, pages 6422-6434 décrit des études conformationnelles par RMN et un procédé de synthèse conduisant notamment aux deux dérivés C-disaccharides 1,6-liés suivants :



- 20 Le document Carbohydrate Research, 200 (1990) pages 11-126 décrit un procédé de synthèse conduisant notamment au 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-propane.

- 25 Le document Helvetica Chimica Acta, vol.65, Fasc.7 (1982), Nr.229, pages 2333-2237 décrit un procédé de synthèse conduisant notamment au 1-(C- $\beta$ -D-ribosepyranosyl)-n-propanone.

WO 02/051828

24

PCT/FR01/04166

Comme mentionnés précédemment, les documents US 4,446,312 et US 4,454,123 décrivent également des dérivés de type C- $\beta$ -D-xylopyranoside.

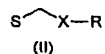
Les dérivés C-glycosides décrits dans un document publié sur Internet le 2 Octobre 2000 (<http://www.rsc.org/ls/journals/current/chemcomm/cccon.htm>) sont :

- la 3'-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-propane-2'-one,
- la 3'-( $\beta$ -D-Mannopyranosyl)-propane-2'-one, et
- la 3'-(D-Glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-propane-2'-one.

Ces trois dérivés C-glycosides sont obtenus de manière quantitative en milieu aqueux alcalin par condensation de la pentane-2,4-dione avec respectivement le D-Glucose, le D-Mannose ou le D-Cellobiose.

La Demanderesse a maintenant synthétisé de nouveaux dérivés C-glycosides répondant à la formule (II), capables de stimuler la synthèse des GAGs contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, avantageusement de l'acide hyaluronique, et/ou des PGs, avantageusement des PGs contenant de l'acide hyaluronique, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes et facilement accessibles d'un point de vue synthétique par la mise en œuvre notamment d'un procédé décrit dans le document précité publié sur Internet ou d'un procédé modifié de cette référence.

Ainsi, un autre objet de l'invention se rapporte à de nouveaux dérivés C-glycosides répondant à la formule (II) suivante :



S, X et R, ayant les mêmes définitions que celles données précédemment pour les dérivés C-glycosides de formule (I), étant entendu que S est différent du D-Glucose, du D-cellobiose et du D-Mannose lorsque X représente un groupement -CO- et R représente un méthyle, et à l'exception des dérivés de formule (II) choisis parmi :

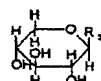


WO 02/051828

PCT/FR01/04166

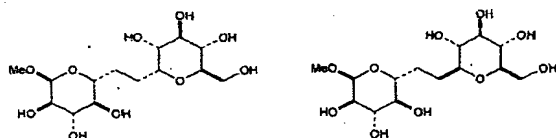
25

- 1-(2-Acétamido-2-déoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-octane ;
- 1-(2-Acétamido-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-octane ;
- le 1-( $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-phényl-éthane ;
- le 1-( $\alpha$ -C-D-Glucopyranosyl)-propane ;
- 5 - le 1-( $\beta$ -C-D-Glucopyranosyl)-propane ;
- le 1-( $\alpha$ -C-D-Glucopyranosyl)-2,3-propanediol ;
- le 1-( $\beta$ -C-D-Glucopyranosyl)-2,3-propanediol ;
- le 1-(2-Déoxy- $\alpha$ -C-D-Glucopyranosyl)-2,3-propanediol ;
- le 1-(2-Déoxy- $\beta$ -C-D-Glucopyranosyl)-2,3-propanediol ;
- 10 - le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-ribosepyranosyl)-n-propanone ;
- les dérivés C- $\beta$ -D-xylopyranoside de formule suivante :



dans laquelle  $R_3$  représente un groupe alkyle ayant de 3 à 20 atomes de carbone ;

- 15 - les deux dérivés C-disaccharides 1,8-liés suivants :



- 20 L'invention concerne également les isomères optiques et géométriques, seuls ou en mélange, en toutes proportions, les sels physiologiquement acceptables de ces dérivés.

Selon une forme préférée de l'invention, les dérivés C-glycosides répondant à la

- 25 formule (II) préférés sont ceux pour lesquels S représente un monosaccharide ou

un polysaccharide contenant jusqu'à 6 unités sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle obligatoirement libre et/ou éventuellement une ou plusieurs fonctions amine obligatoirement protégée, X et R conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données.

Avantageusement, les monosaccharides préférés sont choisis parmi le D-glucose, le D-galactose, le D-mannose, le D-xylose, le D-lyxose, le L-fucose, L-arabinose, le L-rhamnose, l'acide D-glucuronique, l'acide D-galacturonique, l'acide D-iduronique, la N-acétyl-D-glucosamine, la N-acétyl-D-galactosamine et désigne avantageusement le D-glucose, le D-xylose, la N-acétyl-D-glucosamine ou le L-fucose et très préférentiellement le D-xylose.

Avantageusement encore, les polysaccharides préférés contenant jusqu'à 6 unités sucre sont choisis parmi le D-maltose, le D-lactose, le D-cellobiose, le D-maltotriose, un disaccharide associant un acide uronique choisi parmi l'acide D-iduronique ou l'acide D-glucuronique avec une hexosamine choisi parmi la D-galactosamine, la D-glucosamine, la N-acétyl-D-galactosamine, la N-acétyl-D-glucosamine, un oligosaccharide contenant au moins un xylose avantageusement choisis parmi le xylobiose, le méthyl- $\beta$ -xylobioside, le xylotriose, le xylotétraose, le xylopentaose et le xylohexaose et préférentiellement le xylobiose qui est composé de deux molécules de xylose liés par une liaison 1-4.

Selon une autre forme préférée de l'invention, on utilise des dérivés C-glycosides répondant à la formule (II) pour lesquels X représente un groupement choisi parmi -CO-, -CH(OH)-, -CH(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-, -C(=CHR')- et représente très avantageusement un groupement -CO-, -CH(OH)- ou -CH(NH<sub>2</sub>)-, S et R conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données.

Selon encore une autre forme préférée de l'invention, on utilise des dérivés C-glycosides répondant à la formule (II) pour lesquels R représente une chaîne alkyle, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle linéaire ou ramifiée, saturée ou

WO 02/051828

27

PCT/FR01/04166

insaturée, un cycle cycloalkyle, cycloperfluoroalkyle, cyclohydrofluoroalkyle, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

la dite chaîne pouvant être éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi l'oxygène, le soufre, l'azote, le silicium, et éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, -COOR<sup>2</sup>, -CONHR<sup>2</sup>, -CN, halogène, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle et/ou au moins un radical cycloalkyle, aryle, hétérocyclique éventuellement substitués, S et X conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données ;

ledit cycle pouvant être éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi l'oxygène, le soufre, l'azote, le silicium, et éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, -COOR<sup>2</sup>, -CONHR<sup>2</sup>, -CN, halogène, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle et/ou au moins un radical cycloalkyle, aryle, hétérocyclique éventuellement substitués, S et X conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données ; ledit cycle pouvant encore être éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi le soufre, l'azote, le silicium, et éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, -COOR<sup>2</sup>, -CONHR<sup>2</sup>, -CN, halogène, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle et/ou au moins un radical cycloalkyle, aryle, hétérocyclique éventuellement substitués, S et X conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données.

Dans une autre forme préférée de l'invention, on utilise des dérivés C-glycosides répondant à la formule (II) pour lesquels R<sup>1</sup>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, identiques ou différents ont la même définition que celle donnée pour R, et peuvent également représenter un hydrogène et un radical hydroxyle, S, X et R conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données.

Avantageusement, on utilise des dérivés C-glycosides répondant à la formule (II) pour lesquels R<sup>1</sup>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, identiques ou différents ont la même définition que celle donnée pour R, et peuvent également représenter et un radical hydroxyle, S, X et R conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données.

WO 02/051828

PCT/FR01/04166

28

Dans ces formes préférées de l'invention, on utilise des dérivés C-glycosides répondant à la formule (II) pour lesquels R', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R''<sub>1</sub>, R''<sub>2</sub>, R'''<sub>1</sub>, R'''<sub>2</sub> étant définis comme précédemment, S, X et R conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données.

5

Parmi les dérivés C-glycosides de formule (II) selon l'invention, on préfère tout particulièrement :

- le C-β-D-xylopyranoside-n-propane-2-one ;
- le C-α-D-xylopyranoside-n-propane-2-one ;
- 10 - 1-phenyl-2-(C-β-D-xylopyranoside)-ethane-1-one ;
- 1-phenyl-2-(C-α-D-xylopyranoside)-ethane-1-one ;
- 1-[2-(3-hydroxy-propylamino)-propyl]-C-β-D-xylopyranose ;
- 1-[2-(3-hydroxy-propylamino)-propyl]-C-α-D-xylopyranose ;
- le C-β-D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane ;
- 15 - le C-α-D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane ;
- le C-β-D-xylopyranoside-2-amino-propane ;
- le C-α-D-xylopyranoside-2-amino-propane ;
- le C-β-D-xylopyranoside-2-phénylamino-propane ;
- le C-α-D-xylopyranoside-2-phénylamino-propane ;
- 20 - l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-β-D-xylopyranoside)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-α-D-xylopyranoside)-butyrique ;
- l'acide 6-(C-β-D-xylopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-xylopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-xylopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- 25 - l'acide 6-(C-α-D-xylopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-xylopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-xylopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-xylopyranoside)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-xylopyranoside)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- 30 - le 1-(C-β-D-xylopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C-α-D-xylopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 5-(C-β-D-xylopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;

WO 02/051028

29

PCT/FR03/04166

- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- 5 - l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-4-phénylamino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-4-phénylamino-pentanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- 10 - la 1-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- la 1-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- la 1-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- la 1-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- 15 - le 1-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- 20 - le 1-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- la 1-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- 25 - le 1-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-butyrique ;
- 30 - l'acide 6-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;

WO 02/051928

30

PCT/FR01/04166

- l'acide 6-(C-β-L-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-L-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- 5 - l'acide 6-(C-β-L-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-L-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-L-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- 10 - l'acide 6-(C-α-L-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- le 1-(C-β-D-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C-α-D-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C-β-L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C-α-L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- 15 - l'acide 5-(C-β-D-fucopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-α-D-fucopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-β-L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-α-L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-β-D-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- 20 - l'acide 5-(C-α-D-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-β-L-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-α-L-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-β-D-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-α-D-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- 25 - l'acide 5-(C-β-L-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-α-L-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- le 1-(C-β-D-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C-α-D-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C-β-L-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- 30 - le 1-(C-α-L-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C-β-D-Glucopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;

WO 02/051428

31

PCT/FR01/04166

- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- 5 - le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-butyrique ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- 10 - l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- 15 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- 20 - l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- 25 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- 30 - le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2-amino-propane ;

WO 02/051828

32

PCT/FR01/04166

- le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-( $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-butyrique ;
- 5 - l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- 10 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- 15 - l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- 20 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- 25 - la 1-(C- $\beta$ -D-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 1-(C- $\alpha$ -D-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 1-(C- $\beta$ -L-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 1-(C- $\alpha$ -L-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 3'-(acétamido-C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-propane-2'-one ;
- 30 - la 3'-(acétamido-C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-propane-2'-one ;
- la 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;



WO 02/051028

33

PCT/PR01/014166

- la 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2-amino-propane ;
- la 1-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- la 1-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(acétamido-C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(acétamido-C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-butyrique ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- la 1-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- la 1-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- la 1-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- la 1-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-pentane-2,6-diol.

Par ailleurs, les dérivés C-glycoside de formule (II) pour lesquels X correspond à  
 -CO- constituent des intermédiaires de synthèse particulièrement intéressants,  
 précisément de part la présence de ce groupement -CO- réactif, qui permet

WO 02/051828

34

PCT/FR01/04166

l'obtention de dérivés C-glycoside de formule (II) pour lesquels X correspond à -CH(OH)-, -CH(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)-, -CHR'-, -C(=CHR')-, tel que cela est décrit ci-après.

Les dérivés C-glycoside de formule (II) pour lesquels X correspond à -CO- sont obtenus notamment par un procédé de synthèse qui est une adaptation de celui décrit dans le dans le document précité publié sur Internet.

La formation de dérivés C-glycoside de formule (II) pour lesquels X correspond à -CO- résulte de la condensation d'une  $\beta$ -dicétone sur un monosaccharide ou un polysaccharide jusqu'à 20 unités sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle obligatoirement libre et/ou éventuellement une ou plusieurs fonctions amine obligatoirement protégée.

Ainsi, un autre objet de l'invention se rapporte à un procédé de préparation des nouveaux dérivés C-glycoside répondant à la formule (II) tels que définis ci-dessus et pour lesquels X correspond à -CO-, caractérisé en ce qu'il consiste :

- à dissoudre dans de l'eau ou dans un mélange constitué d'eau et d'un solvant miscible dans l'eau, de préférence un solvant polaire protique, avantageusement le tétrahydrofuranne, le dioxane, la N-méthyl-pyrrolidine, le diméthylformamide, l'acétonitrile, et/ou les alcools en particulier l'éthanol, 1 équivalent d'un monosaccharide ou un polysaccharide de formule S tel que défini précédemment, à additionner entre 1 et 2 équivalents, de préférence entre 1 et 1,2 d'un composé  $\beta$ -dicétonique de formule générale R<sup>a</sup>-CO-CH<sub>2</sub>-CO-R, avec R tel que défini précédemment et R<sup>a</sup> correspondant à la définition donnée précédemment pour R', à l'exception de l'hydrogène, et entre 1 et 2 équivalents, de préférence entre 1 et 1,2, d'une base organique ou minérale, de préférence minérale et à chauffer le mélange réactionnel à une température comprise entre 40 et 100°C, de préférence entre 75 et 90 °C, pendant une durée comprise entre 3 et 30h, de préférence entre 5 et 15h,
- puis, après refroidissement, à laver le milieu réactionnel avec un solvant organique pouvant être choisi parmi l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane, le diéthyler, le disopropyléther, le tertiairebutylméthyléther, la méthyléthylcétone,

- à neutraliser la phase aqueuse par un acide minérale ou organique ou par passage sur une résine acide, de préférence sur une résine acide,
- à concentrer puis à co-évaporer avec un solvant organique choisi parmi l'éthanol, le méthanol, le toluène et/ou l'isopropanol,
- 5 - à sécher sous vide le produit obtenu, puis éventuellement à le purifier par chromatographie et/ou cristallisation.

Des exemples détaillés de préparation des dérivés C-glycoside répondant à la formule (II) tels que définis ci-dessus et pour lesquels X correspond à -CO- sont  
10 donnés dans les exemples sans pour autant limiter l'invention.

Le procédé de synthèse selon l'invention présente l'avantage de permettre un accès rapide et facile aux nouveaux dérivés C-glycoside répondant à la formule (II) tels que définis ci-dessus et pour lesquels X correspond à -CO-, du fait qu'ils  
15 sont obtenus en une seule étape en utilisant comme solvant de l'eau ou dans un mélange constitué d'eau et d'un solvant miscible dans l'eau, l'eau ou ledit mélange étant compatibles avec la chimie des sucres présentant des fonctions hydroxyles sous forme libre.

En outre, les rendements sont excellents, pratiquement quantitatifs.

20 Les dérivés C-glycoside de formule (II) pour lesquels X correspond à -CH(OH)-, -CH(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)-, -CHR'-, -C(=CHR')-, sont obtenus à partir des dérivés C-glycoside de formule (II) pour lesquels X correspond à -CO- par des procédés bien connu de l'homme du métier comme par exemple ceux décrits dans *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, Jerry March (IV Edition) 1992.

25 Ces procédés peuvent éventuellement nécessiter la protection et déprotection des fonctions hydroxyles, ces méthodes de protection et déprotection étant également bien connues de l'homme du métier comme par exemple celles décrites dans le document *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, P. G. M. Wuts (Wiley Interscience).  
30

En outre, certaines fonctions hydroxyles des dérivés C-glycoside de formule (II) peuvent être sulfatées après protections sélectives des autres fonctions

WO 02/051428

36

PCT/FR01/04166

hydroxyles. Cette réaction de sulfatation après protection est notamment décrite par A. Lubineau dans la référence J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1993, page 1419.

- 5 Des exemples détaillés de préparation des composés selon l'invention sont donnés par ailleurs dans les exemples.

Un autre objet de l'invention concerne une composition qui comprend au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (II) tel que défini ci-dessus.

- 10 Bien entendu, la composition selon l'invention peut comprendre les dérivés C-glycoside répondant à la formule (II) seuls ou en mélanges en toutes proportions

- 15 La quantité de dérivés C-glycosides répondant à la formule (II) peuvent utilisable dans les compositions selon l'invention, dépend bien évidemment de l'effet recherché et doit être en une quantité efficace pour stimuler la synthèse de l'acide hyaluronique et des protéoglycannes par les fibroblastes et les kératinocytes.

- 20 Pour donner un ordre de grandeur, la composition de l'invention peut contenir au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (II) en une quantité représentant de 0,00001 % à 25% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de 0,0001 % à 10% du poids total de la composition.

- 25 La composition selon l'invention peut être destinée à une application cosmétique ou pharmaceutique, particulièrement dermatologique. De préférence la composition selon l'invention est destinée à une application cosmétique.

- 30 Avantagusement, les compositions selon l'invention sont des compositions de lavage et/ ou de maquillage et/ ou démaquillage de la peau du corps et/ ou du visage et/ ou des muqueuses (par exemple les lèvres) et/ ou du cuir chevelu et/ ou des cheveux et/ ou des ongles, et/ ou des cils et/ ou des sourcils.

WO 02/051828

37

PCT/FR01/04166

Un autre objet de l'invention se rapporte également à l'utilisation de la composition telle que définie précédemment pour le traitement cosmétique des matières kératiniques, telles que les cheveux, la peau du corps et/ ou du visage, les cils, les sourcils, les ongles, les muqueuses.

Un autre objet de l'invention se rapporte à l'utilisation de la composition telle que définie précédemment pour améliorer l'apparence des matières kératiniques.

La composition selon l'invention peut être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps), les cheveux, les ongles ou les muqueuses (buccale, jugale, gingivale, génitale, conjonctive).

Selon le mode d'administration, la composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées, particulièrement en cosmétologie.

Une composition préférée de l'invention est une composition cosmétique destinée à une application topique.

Pour une application topique sur la peau, la composition utilisable selon l'invention peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance moelle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

La composition selon l'invention comprend bien évidemment un support cosmétiquement acceptable et peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydrosolcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules; ces sphérules pouvant être des nanoparticules

WO 02/051828

PCT/FR01/04166

38.

polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

5 Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin, comme produit de nettoyage, comme produit de maquillage ou encore comme  
10 simple produit déodorant.

La composition utilisable selon l'invention peut aussi être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampoing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures  
15 (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampoings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampoing antiparasitaire, etc.

20 Les quantités des différents constituants des compositions utilisables selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Ces compositions constituent notamment des crèmes de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour,  
25 crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits après-solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage, des lotions anti-solaires,  
30 des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes comprenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piqûres d'insectes, des compositions anti-douleur, des compositions pour traiter certaines maladies

WO 02/051828

39

PCT/FR01/04166

de la peau comme l'eczéma, la rosacée, le psoriasis, les lichens, les prurits sévères.

Les compositions utilisables selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions utilisables selon l'invention peuvent aussi être conditionnées sous forme d'une composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

10

Lorsque la composition utilisable selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5% à 80% en poids, et de préférence de 5% à 50% en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsifiants et les coémulsifiants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsifiant et le coémulsifiant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3% à 30% en poids, et de préférence de 0,5 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

20

Lorsque la composition utilisable selon l'invention est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90% du poids total de la composition.

25

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétiques et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les agents chélateurs, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01% à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être

30

WO 02/051928

40

PCT/FR01/4166

introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % du poids total de la composition. Les huiles, les émulsifiants et les coémulsifiants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsifiant et le coémulsifiant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 % à 20 % du poids total de la composition.

Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydroqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique). Comme émulsifiants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 80 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose® 63 par la société Gattefosse.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

Comme émulsifiants et coémulsifiants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-40, le stéarate de PEG-100, les esters d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle et le tristéarate de sorbitane.

Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides



WO 02/051828

PCT/FR01/04166

41

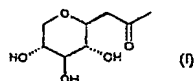
tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.

5 Bien entendu, au moins un dérivé C-glycoside de formule (II) peut être utilisé dans la préparation de compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques, particulièrement dermatologiques, destinées à stimuler ou à traiter la synthèse ou de la sécrétion des GAGs et/ou des PGs, en vue de corriger les effets négatifs  
10 des dites insuffisances, en particulier d'améliorer l'état fonctionnel des cellules de la peau, notamment du derme.

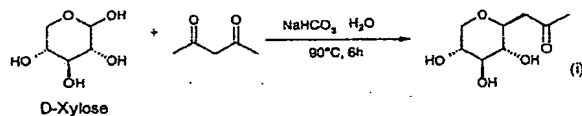
D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront mieux des exemples qui suivent, donnés à titre illustratif et non limitatif. Dans ce qui suit ou  
15 ce qui précède, les proportions sont données en pourcentage pondéral, sauf indications contraires.

**Exemple 1 : Exemple de dérivé C-glycoside de xylose**

20 Synthèse de la C- $\beta$ -D-xylopyranoside-n-propane-2-one de formule (I)



**Schéma réactionnel**



25

WO 02/051028

PCT/FR01/04166

42

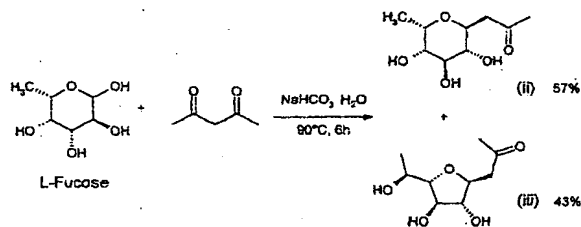
**Mode Opérateur :**

- Dans un tricol de 25 ml muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout le D-xylose (1 g, 6,66 mmol) dans 10ml d'eau puis on additionne la penta-2,4-dione (0,82 ml, 8 mmol) et le bicarbonate de sodium (839 mg, 10 mmol). Le mélange est agité pendant 6 heures à 90°C. Le milieu réactionnel est ensuite lavé avec du dichlorométhane (2 fois 5 ml). La phase aqueuse est passée sur une résine Dowex 50X-200 qui a été préalablement conditionnée par des lavages aqueux (la solution finale est à pH 3-4). On concentre puis on co-évapore avec de l'éthanol.
- 10 L'huile marron clair obtenue est séchée sous vide (600 mg, soit un rendement de 76%).

RMN <sup>1</sup>H : conforme à la structure attendue.15 **Exemple 2 : Exemple de dérivés C-glycoside de fucose**

Avec le L-fucose comme produit de départ, cette méthode conduit à un mélange de 2 isomères :

- la 1-(C-β-L-fucopyranoside)-propane-2-one, de formule (ii) et,
- 20 - la 1-(C-β-L-fucofuranosyl)-propane-2-one, de formule (iii).

**Mode Opérateur:**

WO 02/051428

PCT/FR01/01466

43

- Dans un tricol de 25 ml muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout le L-fucose (0,913 g, 5,56 mmol) dans 10 ml d'eau puis on additionne la penta-2,4-dione (0,685 ml, 6,67 mmol) et le bicarbonate de sodium (0,70 g, 8,34 mmol). Le mélange est agité pendant 6 heures à 90°C. Le milieu réactionnel est ensuite lavé avec du dichlorométhane (2 fois 15 ml). La phase aqueuse est passée sur une résine Dowex 50X-200 qui a été préalablement conditionnée par des lavages aqueux (la solution finale est à pH 3-4). On concentre puis on co-évapore avec de l'éthanol. L'huile jaune obtenue est séchée sous vide (874 mg, soit un rendement de 59%).
- L'huile est chromatographiée sur gel de silice (éluant : MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/9))

### Exemple 3 : Exemple de protection de dérivé C-glycoside de xylose

- Synthèse de la C-β-D-(3,4,5-triacetoxy)xylopyranoside-n-propane-2-one de formule (iv)



- Dans un tricol on solubilise le 1-(3,4,5-trihydroxy-tétrahydro-pyran-2-yl)-propan-2-one (5,56 mmol) dans 10 mL d'anhydride acétique et on additionne une quantité catalytique de ZnCl<sub>2</sub>. On laisse agiter pendant une nuit à température ambiante. Après une nuit d'agitation on dilue avec l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis lavé trois fois avec de l'eau, séché sur MgSO<sub>4</sub>, filtré et évaporé. On obtient le sucre peracétylé avec un rendement quantitatif.

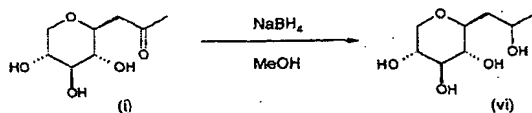
- Exemple 4 : Exemple de réduction de la cétone en hydroxyle de dérivé C-glycoside de xylose (Dérivé C-glycoside de formule (I) pour lesquels X correspond à -CH(OH)-).

WO 02/051128

44

PCT/FR01/04166

Synthèse de la C-β-D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane de formule (vi) :

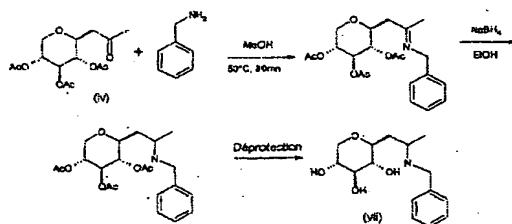


- 5 Dans un ballon de 25 ml on dissout le dérivé xylose (5,56 mmol) dans 10mL de méthanol et on refroidit à 0°C. On additionne par petites portions le borohydrure de sodium (7 mmol) puis on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante et sous agitation pendant 15 heures. On refroidit le mélange à 0°C auquel on ajoute 5mL d'eau et une solution d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à
- 10 obtenir un milieu réactionnel à pH 1 puis on extrait trois fois au butanol. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de chlorure de sodium saturée puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée au maximum. Obtention d'une huile jaune.

- 15 **Exemple 5 :** Exemple d'alkylation réductrice de la cétone en amine de dérivé C-glycoside de xylose (Dérivé C-glycoside de formule (I) pour lesquels X correspond à -CH(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)-).

Synthèse de la C-β-D-xylopyranoside-2-phenylamino-propane de formule (vii)

20



WO 02/051828

PCT/FR01/4166

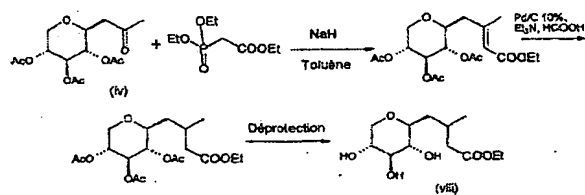
45

Dans un tricol de 25 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout le C-β-D-(3,4,5-triacétoxy)xylopyranoside-n-propane-2-one (1 g, 3,20 mmol) dans 15 mL de méthanol puis on additionne la benzylamine (0,34g, 3,20 mmol). Le mélange est agité pendant 30 minutes à 50°C. On concentre au maximum le milieu réactionnel. Obtention d'une huile qui est séchée sous vide. Cette huile est diluée dans 15 mL d'éthanol et on additionne par petites portions le borohydure de sodium (0,12g, 3,20 mmol). Puis on laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant 2 heures. On refroidit le mélange à 0°C auquel on ajoute 5 mL d'eau et une solution d'acide chlorhydrique (1N) jusqu'à obtenir un milieu réactionnel à pH 1 puis on extrait. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de chlorure de sodium saturée puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée au maximum. Obtention d'une huile.

L'étape de déprotection est réalisée suivant le mode opératoire général décrit ci-dessous dans l'exemple 8.

**Exemple 6 :** Exemple de transformation de la cétone en chaîne alkyl par la réaction de Wittig de dérivé C-glycoside de xylose (Dérivé C-glycoside de formule (I) pour lesquels X correspond à -CHR<sup>1</sup>-).

Synthèse de l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-β-D-xylopyranoside)-butyrique de formule (viii) :



25

WO 02/051428

PCT/FR01/01466

46

## Réaction de Wittig :

Dans un tricol de 50 mL muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre ainsi que d'une agitation magnétique, on dissout 0,03 mmol de NaH (dispersion dans l'huile) dans 50 ml de toluène anhydre, sous azote. On l'additionne à cette solution goutte à goutte 0,03 mmol de triéthyl phosphonoacetate en gardant la température entre 30-35°C. Après addition, on laisse agité pendant 1 h à température ambiante. A cette solution claire on additionne goutte à goutte 0,03 mmol de 1-(3,4,5-triacétoxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-propan-2-one dans 5 mL de toluène anhydre en maintenant la température à 20-25°C. Après addition on chauffe à 60-65°C pendant 15 minutes, puis on refroidit à 15-20°C. Le précipité formé est décanté, et le produit pâteux est relavé trois fois avec du toluène à 60°C (attention on décante chaque fois à température ambiante). Les phases de toluène sont rassemblées, évaporées à sec et le produit obtenu est séparé sur colonne de silicagel. Obtention d'une solide.

15

## Réduction de la double liaison :

0,1 mmole de produit de départ a été dissous dans 10 ml éthanol et hydrogéné à 8 barr en présence de Pd/C (10%). Après 3 heures la réaction est filtrée sur célite puis le filtrat est évaporé.

20

L'étape de déprotection est réalisée suivant le mode opératoire général décrite ci-dessous dans l'exemple 8.

## 25 Exemple 7 : Etape de déprotection des fonctions O-acétylés

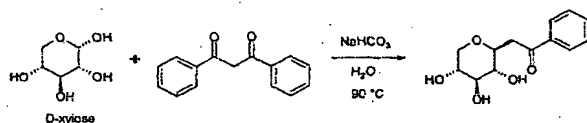
On prépare une solution de dérivé acétylé de xylose (5 mmol) dans 10 ml du méthanol. On additionne 3 équivalent molaire de méthanolate de sodium (MeONa) et on agite durant 3 à 12h. On évapore le méthanol, on dilue avec de l'eau. La phase aqueuse est passée sur une résine Dowex 50X-200 qui a été préalablement conditionnée par des lavages aqueux (la solution finale est à pH 3-4). On concentre puis on co-évapore avec de l'éthanol. L'huile obtenue est séchée sous vide.

30

WO 02/051428

PCT/FR01/04166

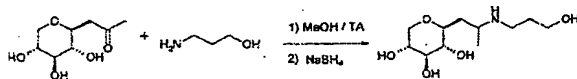
47

**Exemple 8 : 1-phenyl-2-(C-β-D-xylopyranoside)-ethane-1-one**

5 Dans un tricol de 250 ml dissoudre 1 équivalent de D-xylose (0,0333 mol ; 5 g) dans environ 50 ml d'eau ; ajouter 1,5 équivalents d'hydrogénocarbonate de sodium (0,4995 mol ; 4,2 g), 50 ml d'eau et 1,2 équivalents de dibenzoylméthane (0,0399 mol ; 9 g) par petites spatulées (réaction exothermique).  
 10 Chauffer à 90 °C pendant 8 heures.  
 Laisser le milieu réactionnel revenir à température ambiante, et filtrer le précipité formé (ce précipité correspond au dibenzoylméthane en excès) ; effectuer 2 extractions successives au dichlorométhane et extraire la phase aqueuse avec 2  
 15 fractions de 50 ml de butanol ; puis laver la phase butanol avec 2 fractions de 50 ml d'eau saturée en NaCl. Concentrer à sec la phase organique butanol récupérée et solubilisation du précipité formé dans de l'eau et passage sur résine échangeuse d'ions Dowex 50W 2.200 ; concentrer à sec les fractions récupérées. Purifier le précipité obtenu sur colonne de silice en utilisant un mélange 3 %  
 20 méthanol / 97 % dichlorométhane comme éluant.  
 Obtention de 480 mg d'un précipité beige

**Exemple 9 : 1-[2-(3-hydroxy-propylamino)-propyl]-C-β-D-xylopyranose**

25



Dans un tricol de 50 ml dissoudre 1 équivalent de 1-(3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-yl)-propan-2-one (2,6316 mmol ; 500 mg) dans environ 20 ml de

WO 02/051428

PCT/FR01/04166

48

méthanol ; ajouter 1 équivalent de 3-amino-1-propanol (2,6316 mmol ; 0,2 ml), et agiter à température ambiante pendant 6 heures. Ajouter 1,4 équivalents de borohydure de sodium (3,684 mmol ; 140 mg) par petites spatulées (réaction exothermique) et laisser agiter à température ambiante pendant 12 heures.

- 5 Concentrer à sec le milieu réactionnel et diluer l'huile obtenue dans le minimum d'éthanol ; passer ce mélange sur fritté de silice afin d'éliminer les sels de bore ; concentrer à sec le filtrat.

Obtention de 100 mg d'une huile beige (rendement = 15 %).

10

Exemple 10 : Etudes de l'effet de dérivés C-glycosides sur la synthèse de l'acide hyaluronique :

- 15 L'étude est faite par mesure de l'incorporation de glucosamine radioactive dans la matrice néosynthétisée par des cultures de fibroblastes dermiques humains normaux. L'incorporation de glucosamine radioactive indique une néosynthèse spécifique de glycosaminoglycannes via une incorporation de la forme acétylée de cette glucosamine.

- 20 Les cultures de fibroblastes sont effectuées selon les méthodes classiques de culture cellulaire, à savoir en milieu MEM/M199 vendu par la société Gibco, en présence de bicarbonate de sodium (1,87 mg/ml) de L-glutamine (2 mM), de pénicilline (50 UI/ml) et de 10% de sérum de veau fœtal (Gibco).

- 25 Le test est effectué sur culture de cellules à 80% de confluence en plaque de 96 puits. Le dérivé C-glycoside aux concentrations de 0,1 à 30 mM est mis en contact avec les cellules pendant 48 heures. Le marquage avec la glucosamine radioactive (D-(6- $H^3$ ) -glucosamine , Amersham TRK398 (814 Gbq/mmol, 22 Ci/mmol)) est effectué pendant 24 heures.

- 30 Le taux de glucosamine radioactive incorporée est mesuré en fin de test par adsorption des molécules anioniques sur billes de Q-sepharose suivit d'une désorption des molécules peu et moyennement anioniques avec urée 6M plus NaCl 0,2M. Une fois lavée, le comptage de la radioactivité incorporée dans les molécules très cationiques restées sur le support est effectué.



WO 02/051428

PCT/FR01/04166

49

Les résultats sont évalués par apport à un témoin constitué par des cellules n'ayant pas été traitées avec le dérivé C-glycoside de formule (I).

Un témoin positif (TGF $\beta$  à 10 ng/ml) connu pour stimuler la synthèse des GAGs est introduit dans le test comme référence positive.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

| Traitement  |       | valeur      | sd       | n   | %       | p           |
|---|-------|-------------|----------|-----|---------|-------------|
| Contrôle (milieu de culture)                                    |       | 7793-7881   | 274-176  | 3-3 | 100-100 | -           |
| Contrôle positif (TGF $\beta$ )                                 |       | 27124-34865 | 947-2849 | 3-3 | 348-454 | <0.01 <0.01 |
| D-Xylose  | 0.5mM | 4063        | 347      | 3   | 86      | >0.05       |
|   | 0.1mM | 6688        | 489      | 3   | 102     | >0.05       |
| C- $\beta$ -D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane                  | 3 mM  | 18271       | 1373     | 3   | 218     | P<0.01      |
|   | 1 mM  | 14209       | 1799     | 3   | 189     | P<0.01      |
|   | 0.3mM | 11634       | 626      | 3   | 139     | P<0.05      |
| 1-Phenyl-2-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-ethane-1-one          | 1 mM  | 7941        | 172      | 3   | 95      | p>0.05      |
|   | 0.3mM | 8545        | 653      | 3   | 102     | p>0.05      |
|   | 0.1mM | 10113       | 890      | 3   | 120     | p>0.05      |
| 1-[2-(3-hydroxy-propylamino)-propyl]-C- $\beta$ -D-xylopyranose | 1 mM  | 14832       | 343      | 3   | 140     | P<0.01      |
|   | 0.3mM | 11585       | 804      | 3   | 109     | p>0.05      |
|   | 0.1mM | 11658       | 1084     | 3   | 110     | p>0.05      |
| C- $\beta$ -D-xylopyranoside-n-propane-2-one                    | 10mM  | 12507-9811  | 1201     | 3 3 | 181     | <0.01 >0.05 |
|   | 2mM   | 11014       | 639      | 3   | 131     | <0.01       |
|   | 0.4mM | 8564        | 625      | 3   | 141     | >0.05       |

10 Les valeurs mesurées sont données en coups par minute (cpm)

sd : déviation standard

p : intervalle de confiance

n : replicates

WO 02/051128

PCT/FR01/04166

50

Ces résultats montrent que :

- la C- $\beta$ -D-xylopyranoside-n-propane-2-one stimule l'incorporation de glucosamine radioactive entre les concentrations de 0.4, 2 et 10 mM ;
- 5 - la C- $\beta$ -D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane stimule l'incorporation de glucosamine radioactive aux concentrations de 0.1 ; 0.3 et 1 mM ;
- la 1-Phenyl-2-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-ethane-1-one et la 1-[2-(3-hydroxy-propylamino)-propyl]- C- $\beta$ -D-xylopyranose stimulent l'incorporation de glucosamine radioactive aux concentrations de 0.3 ; 1 et 3 mM .

10

Ainsi, les dérivés C-glycosides selon l'invention stimulent l'incorporation de glucosamine radioactive ce qui indique une néosynthèse de glucosaminoglycannes via une incorporation de la forme acétylée de cette

15

#### Exemple 11 : Compositions selon l'invention

##### Composition 1 : Crème Huile dans Eau (H/E) :

|    |  |       |
|----|--|-------|
| 20 | Monostéarate de glycérol                     | 6,0%  |
|    | Alcool stéarylique                           | 4,0%  |
|    | Huile de vaseline                            | 10,0% |
|    | Huile de silicone                            | 5,0%  |
|    | C- $\beta$ -D-xylopyranoside-n-propane-2-one | 10,0% |
| 25 | Glycérine                                    | 8,0%  |
|    | Polymère carboxyvinyle type Carbopol         | 0,3%  |
|    | Conservateurs                                | 0,4%  |
|    | Parfum                                       | 0,5%  |
|    | triéthanolamine                              | 0,3%  |
| 30 | Eau qsp                                      | 100%  |

WO 02/051828

51

PCT/FR01/04166

Composition 2 : Crème Eau dans Huile (E/H):

|    |   |       |
|----|---|-------|
|    | Octyl dodécanol   | 10,0% |
|    | Stéarate de magnésium                                   | 4,0%  |
| 5  | Cire d'abeille naturelle                                | 5,0%  |
|    | Sesquioléate de sorbitan                                | 4,5%  |
|    | Mono et distéarate de glycérol et stéarate de potassium | 1,0%  |
|    | Huile de vaseline                                       | 22,0% |
|    | Huile de Jojoba   | 4,0%  |
| 10 | C- $\beta$ -D-xylopyranoside-n-propane-2-one            | 2,5%  |
|    | Conservateurs   | 0,4%  |
|    | Parfum  | 0,6%  |
|    | Eau qsp   | 100%  |

15

Composition 3 : Gel Hydratant :

|    |  |       |
|----|--|-------|
|    | C- $\beta$ -D-xylopyranoside-n-propane-2-one | 5,0%  |
|    | Glycérine                                    | 12,0% |
|    | Copolymère acrylamide/acrylamido 2-méthyl    |       |
| 20 | propane sulfonate de sodium à 40% dans       |       |
|    | isoparaffine/eau (type SEPIGEL 305)          | 5,0%  |
|    | Mélange de poly diméthylsiloxane             |       |
|    | groupements alpha-omega hydroxylé et de      |       |
|    | cyclopenta diméthylsiloxane (15/85)          | 2,0%  |
| 25 | Conservateurs                                | 0,4%  |
|    | Parfum                                       | 0,6%  |
|    | Eau qsp                                      | 100%  |

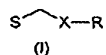
WO 02/051428

PCT/FR01/01166

52

## REVENDECATIONS

1. Utilisation, d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle,

- S représente un monosaccharide ou un polysaccharide jusqu'à 20 unités sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle obligatoirement libre et/ou éventuellement une ou plusieurs fonctions amine, éventuellement protégée,
- la liaison S-CH<sub>2</sub>X représente une liaison de nature C-anomérique,
- X représente un groupement choisi parmi : -CO-, -CH(OH)-, -CH(NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)-, -CHR'-, -C(=CHR')-
- R représente une chaîne alkyle, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, un cycle cycloalkyle, cycloperfluoroalkyle, cyclohydrofluoroalkyle, comprenant de 1 à 18 atomes de carbone, un radical phényle ou benzyle, la dite chaîne, ledit cycle ou ledit radical pouvant être éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi l'oxygène, le soufre, l'azote, le silicium, et éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi -OR'<sub>1</sub>, -SR''<sub>1</sub>, -NR'''<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -COOR''<sub>2</sub>, -CONHR'''<sub>2</sub>, -CN, halogène, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle et/ou au moins un radical cycloalkyle, aryle, hétérocyclique éventuellement substitués,
- R', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, identiques ou différents ont la même définition que celle donnée pour R, et peuvent également représenter un hydrogène et un radical hydroxyle,

WO 02/051428

PCT/FR01/01166

53

- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un radical choisi parmi un radical alkyle, hydroxyle, perfluoroalkyle et/ou hydrofluoroalkyle, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant de 1 à 30 atomes de carbone,

5

dans une composition cosmétique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, la dite composition étant destinée à stimuler la synthèse des glycosaminoglycannes contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine et/ou des protéoglycannes, par les fibroblastes et/ou les

10

2. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside de formule (I) telle que définie dans la revendication précédente dans une composition cosmétique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, en tant qu'agent destiné à stimuler la

15

synthèse des glycosaminoglycannes contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, et/ou des protéoglycannes, par les fibroblastes et/ou les

3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le dérivé ou la composition est destiné à stimuler la

20

synthèse de l'acide hyaluronique et/ou des protéoglycannes contenant de l'acide

4. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside de formule (I) telle que définie dans la revendication 1, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou dermatologique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, la dite composition étant destinée à stimuler la synthèse des glycosaminoglycannes contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, et/ou des

25

protéoglycannes, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes.

30

5. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique ou dermatologique est destinée à stimuler la

WO 02/051828

PCT/PR01/04166

54

synthèse de l'acide hyaluronique et/ou des protéoglycannes contenant de l'acide hyaluronique.

6. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que R', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, identiques ou différents ont la même définition que celle donnée pour R dans la revendication 1, et peuvent également représenter un radical hydroxyle.

7. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que S représente un monosaccharide ou un polysaccharide contenant jusqu'à 6 unités sucre, sous forme pyranose et/ou furanose et de série L et/ou D, ledit mono- ou polysaccharide présentant au moins une fonction hydroxyle obligatoirement libre et/ou éventuellement une ou plusieurs fonctions amine obligatoirement protégées.

8. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que S représente un monosaccharide choisi parmi le D-glucose, le D-galactose, le D-mannose, le D-xylose, le D-lyxose, le L-fucose, L-arabinose, le L-rhamnose, l'acide D-glucuronique, l'acide D-galacturonique, l'acide D-iduronique, la N-acétyl-D-glucosamine, la N-acétyl-D-galactosamine.

9. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que S représente un monosaccharide choisi parmi le D-glucose, le D-xylose, la N-acétyl-D-glucosamine ou le L-fucose.

10. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que S représente le D-xylose.

WO 02/051828

PCT/FR01/04166

55

11. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que S représente un polysaccharide contenant jusqu'à 6 unités sucre.
- 5 12. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 et 11, caractérisée en ce que S représente un polysaccharide contenant jusqu'à 6 unités sucre choisis parmi le D-maltose, le D-lactose, le D-cellobiose, le D-maltotriose, un disaccharide associant un acide uronique choisi parmi l'acide D-iduronique ou l'acide D-glucuronique
- 10 avec une hexosamine choisi parmi la D-galactosamine, la D-glucosamine, la N-acétyl-D-galactosamine, la N-acétyl-D-glucosamine, un oligosaccharide contenant au moins un xylose.
13. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, 11 et 12, caractérisée en ce que
- 15 S représente un polysaccharide contenant au moins un xylose choisi parmi le xylobiose, le méthyl- $\beta$ -xylobioside, le xylotriose, le xylotétraose, le xylopentaose et le xylohexaose.
- 20 14. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, 11 à 13, caractérisée en ce que S représente le xylobiose.
- 25 15. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que X représente un groupement choisi parmi  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{CH}(\text{NR}_1\text{R}_2)-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{CHR}')-$ .
- 30 16. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que X représente un groupement choisi parmi  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$  ou  $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ .

WO 02/051828

58

PCT/FR01/04166

17. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que R représente une chaîne alkyle, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, un cycle cycloalkyle, cycloperfluoroalkyle, cyclohydrofluoroalkyle, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un radical phényle ou benzyle la dite chaîne, ledit cycle ou ledit radical pouvant être éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre, l'azote, le silicium, et éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, -COOR<sup>2</sup>, -CONHR<sup>2</sup>, -CN, halogène, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle et/ou au moins un radical cycloalkyle, aryle, hétérocyclique éventuellement substitués.

18. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) est choisi parmi au moins un des dérivés suivants :

- le C-β-D-xylopyranoside-n-propane-2-one ;
- le C-α-D-xylopyranoside-n-propane-2-one ;
- 1-phényl-2-(C-β-D-xylopyranoside)-ethane-1-one ;
- 20 - 1-phényl-2-(C-α-D-xylopyranoside)-ethane-1-one ;
- 1-[2-(3-hydroxy-propylamino)-propyl]-C-β-D-xylopyranose ;
- 1-[2-(3-hydroxy-propylamino)-propyl]-C-α-D-xylopyranose ;
- le C-β-D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane ;
- le C-α-D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane ;
- 25 - le C-β-D-xylopyranoside-2-amino-propane ;
- le C-α-D-xylopyranoside-2-amino-propane ;
- le C-β-D-xylopyranoside-2-phénylamino-propane ;
- le C-α-D-xylopyranoside-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-β-D-xylopyranoside)-butyrique ;
- 30 - l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-α-D-xylopyranoside)-butyrique
- l'acide 6-(C-β-D-xylopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 8-(C-α-D-xylopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;



WO 02/051828

57

PCT/FR01/04166

- l'acide 6-(C-β-D-xylopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-xylopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-xylopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-xylopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- 5 - l'acide 6-(C-β-D-xylopyranoside)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-xylopyranoside)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- le 1-(C-β-D-xylopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C-α-D-xylopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 5-(C-β-D-xylopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- 10 - l'acide 5-(C-α-D-xylopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-β-D-xylopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-α-D-xylopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-β-D-xylopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-α-D-xylopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- 15 - l'acide 5-(C-β-D-xylopyranoside)-4-phénylamino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-α-D-xylopyranoside)-4-phénylamino-pentanoïque ;
- le 1-(C-β-D-xylopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C-α-D-xylopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C-β-D-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- 20 - la 1-(C-α-D-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- la 1-(C-β-L-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- la 1-(C-α-L-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- le 1-(C-β-D-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- le 1-(C-α-D-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- 25 - le 1-(C-β-L-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- le 1-(C-α-L-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- le 1-(C-β-D-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- le 1-(C-α-D-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- le 1-(C-β-L-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- 30 - le 1-(C-α-L-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- le 1-(C-β-D-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;

WO 02/051828

58

PCT/FR01/04166

- le 1-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-butyrique ;
- 5 - l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-butyrique ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- 10 - l'acide 6-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- 15 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- 20 - le 1-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- 25 - l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- 30 - l'acide 5-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;

WO 02/051828

59

PCT/FI01/04166

- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- 5 - le 1-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-2-hydroxy-propane ;
- 10 - le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-hydroxy-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- 15 - l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-butyrique ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- 20 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- 25 - le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- 30 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;

WO 02/051128

PCT/FR01/04166

60

- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- 5 - le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2-amino-propane ;
- 10 - le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-( $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-butyrique ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- 15 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- 20 - l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- 25 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- 30 - l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;

WO 02/051428

PCT/FR01/A4166

61

- le 1-(C-β-D-galactopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- le 1-(C-α-D-galactopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- la 1-(C-β-D-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 1-(C-α-D-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- 5 - la 1-(C-β-L-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 1-(C-α-L-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 3'-(acétamido-C-β-D-glucopyranosyl)-propane-2'-one ;
- la 3'-(acétamido-C-α-D-glucopyranosyl)-propane-2'-one
- la 1-(C-β-D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- 10 - la 1-(C-α-D-galactopyranosyl)-2-amino-propane ;
- la 1-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- la 1-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(acétamido-C-β-D-glucopyranosyl)-butyrique ;
- 15 - l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(acétamido-C-α-D-glucopyranosyl)-butyrique ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- 20 - l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- 25 - la 1-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- la 1-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-hydroxy- pentanoïque ;
- 30 - l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-hydroxy- pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-amino- pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-amino- pentanoïque ;

WO 02/051828

62

PCT/FR01/4166

- l'acide 6-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-phénylamino- pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-5-phénylamino- pentanoïque ;
- la 1-(acétamido- C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- la 1-(acétamido- C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-pentane-2,6-diol.

5

19. Utilisation dans une composition cosmétique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, le dérivé ou la composition étant destinées à contribuer à au moins une des activités suivantes :

- 10 - lutter contre le vieillissement de l'épiderme,
- maintenir et/ou stimuler l'hydratation et/ou lutter contre le dessèchement de la peau lié à une insuffisance de l'action des GAGs contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, en particulier de l'acide hyaluronique,
- 15 - améliorer la tonicité de la peau,
- de maintenir ou restaurer la souplesse et l'élasticité de la peau,
- améliorer la minéralisation de l'épiderme, rendant ainsi la peau plus saine et améliorant sa vitalité,
- faciliter les échanges intercellulaires,
- 20 - lutter contre les gerçures et l'aspect craquelé de la peau.

20. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications précédentes pour la fabrication d'une composition pharmaceutique notamment dermatologique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, la dite composition étant destinée à traiter les insuffisances de la synthèse des glycosaminoglycannes contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, et/ou des protéoglycannes, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes, en vue de corriger les effets négatifs desdites insuffisances, en particulier d'améliorer l'état fonctionnel des cellules de la peau, notamment de l'épiderme.

30

21. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce la dite composition pharmaceutique notamment dermatologique est destinée à faciliter la

WO 02/051828

PCT/FR01/04166

63

cicatrisation et à réparer les micro-traumatismes épidermiques ou à traiter les ulcérations cutanées, en particulier des ulcérations des jambes, ou à réduire les stria distensae de la grossesse.

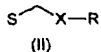
- 5 22. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside de formule (I) selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit dérivé est utilisé en une quantité représentant de 0,0001% à 25% du poids total de la composition.
23. Utilisation d'au moins un dérivé C-glycoside de formule (I) selon l'une des  
10 revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit dérivé est utilisé en une quantité représentant de 0,0001% à 10% du poids total de la composition.
24. Procédé de traitement cosmétique de la peau et/ou du cuir chevelu et/ou des muqueuses pour :
- 15 - lutter contre le vieillissement de l'épiderme,  
- maintenir et/ou stimuler l'hydratation et/ou lutter contre le dessèchement de la peau lié à une insuffisance de l'action des GAGs contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, en particulier de l'acide hyaluronique,
- 20 - améliorer la tonicité de la peau,  
- de maintenir ou restaurer la souplesse et l'élasticité de la peau,  
- améliorer la minéralisation de l'épiderme, rendant ainsi la peau plus saine et améliorant sa vitalité,  
- faciliter les échanges intercellulaires,
- 25 - lutter contre les gerçures et l'aspect craquelé de la peau,  
caractérisé en ce que l'on applique sur la peau et/ou le cuir chevelu et/ou les muqueuses, une composition cosmétique comprenant au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications précédentes, à laisser celle-ci en contact avec la peau et/ou les  
30 muqueuses et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer.

WO 02/051128

PCT/FR01/04166

64

25. Dérivés C-glycosides répondant à la formule (II) suivante :



5

S, X et R tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 18, étant entendu que S est différent du D-Glucose, du D-cellobiose et du D-Mannose lorsque X représente un groupement -CO- et R représente un méthyle, et à l'exception des dérivés de formule (II) choisi parmi :

- 10 - 1-(2-Acétamido-2-déoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-octane ;  
 - 1-(2-Acétamido-2-déoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-octane ;  
 - le 1-( $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-phényl-éthane ;  
 - le 1-( $\alpha$ -C-D-Glucopyranosyl)-propane ;  
 - le 1-( $\beta$ -C-D-Glucopyranosyl)-propane ;  
 15 - le 1-( $\alpha$ -C-D-Glucopyranosyl)-2,3-propanediol ;  
 - le 1-( $\beta$ -C-D-Glucopyranosyl)-2,3-propanediol ;  
 - le 1-(2-Déoxy- $\alpha$ -C-D-Glucopyranosyl)-2,3-propanediol ;  
 - le 1-(2-Déoxy- $\beta$ -C-D-Glucopyranosyl)-2,3-propanediol ;  
 - le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-propane ;  
 20 - le 1-(C- $\beta$ -D-ribosepyranosyl)-n-propanone ;  
 - les dérivés C- $\beta$ -D-xylopyranoside de formule suivante :



dans laquelle R<sub>3</sub> représente un groupe alkyle ayant de 3 à 20 atomes de carbone ;

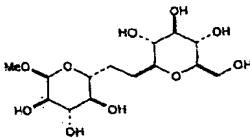
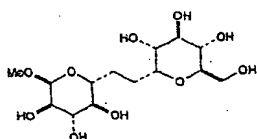
- 23 - les deux dérivés C-disaccharides 1,6-liés suivants :



WO 02/051828

PCT/FR01/04166

65



26. Dérivés C-glycosides répondant à la formule (II) selon la revendication précédente, caractérisé en ce que R', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, identiques ou différents ont la même définition que celle donnée pour R dans la revendication 1, et peuvent également représenter un radical hydroxyle.

27. Dérivé C-glycoside répondant à la formule (II) selon l'une quelconque des revendications 25 et 28, caractérisé en ce que R représente une chaîne alkyle, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, un cycle cycloalkyle, cycloperfluoroalkyle, cyclohydrofluoroalkyle, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

la dite chaîne pouvant être éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi l'oxygène, le soufre, l'azote, le silicium, et éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi -OR'<sub>1</sub>, -SR''<sub>1</sub>, -NR'''<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -COOR''<sub>2</sub>, -CONHR''<sub>2</sub>, -CN, halogène, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle et/ou au moins un radical cycloalkyle, aryle, hétérocyclique éventuellement substitués ;

ledit cycle pouvant être éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi l'oxygène, le soufre, l'azote, le silicium, et éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi -SR''<sub>1</sub>, -NR'''<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -COOR''<sub>2</sub>, -CONHR''<sub>2</sub>, -CN, halogène, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle et/ou au moins un radical cycloalkyle, aryle, hétérocyclique éventuellement substitués, S et X conservant par ailleurs l'ensemble des définitions précédemment données ;

ledit cycle pouvant encore être éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi le soufre, l'azote, le silicium, et éventuellement substituée par au moins un radical choisi parmi -OR'<sub>1</sub>, -SR''<sub>1</sub>, -NR'''<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -COOR''<sub>2</sub>, -CONHR''<sub>2</sub>, -CN, halogène, perfluoroalkyle, hydrofluoroalkyle et/ou au moins un radical cycloalkyle, aryle, hétérocyclique éventuellement.

28. Dérivé C-glycoside répondant à la formule (II) selon l'une quelconque des revendications 25 à 27, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi un des dérivés suivants :

- 5 - le C- $\beta$ -D-xylopyranoside-n-propane-2-one ;
- le C- $\alpha$ -D-xylopyranoside-n-propane-2-one ;
- 1-phenyl-2-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-ethane-1-one ;
- 1-phenyl-2-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-ethane-1-one ;
- 1-[2-(3-hydroxy-propylamino)-propyl]-C- $\beta$ -D-xylopyranose ;
- 10 - 1-[2-(3-hydroxy-propylamino)-propyl]-C- $\alpha$ -D-xylopyranose ;
- le C- $\beta$ -D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane ;
- le C- $\alpha$ -D-xylopyranoside-2-hydroxy-propane ;
- le C- $\beta$ -D-xylopyranoside-2-amino-propane ;
- le C- $\alpha$ -D-xylopyranoside-2-amino-propane ;
- 15 - le C- $\beta$ -D-xylopyranoside-2- phénylamino-propane ;
- le C- $\alpha$ -D-xylopyranoside-2- phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-butyrique ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- 20 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- 25 - l'acide 6-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- 30 - l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-xylopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-xylopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;

WO 02/051828

PCT/FR01/04166

67

- l'acide 5-(C-β-D-xylopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-α-D-xylopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-β-D-xylopyranoside)-4-phénylamino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C-α-D-xylopyranoside)-4-phénylamino-pentanoïque ;
- 5 - le 1-(C-β-D-xylopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C-α-D-xylopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- la 1-(C-β-D-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- la 1-(C-α-D-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- la 1-(C-β-L-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- 10 - la 1-(C-α-L-fucopyranoside)-propane-2-one ;
- le 1-(C-β-D-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- le 1-(C-α-D-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- le 1-(C-β-L-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- le 1-(C-α-L-fucopyranoside)-2-hydroxy-propane ;
- 15 - le 1-(C-β-D-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- le 1-(C-α-D-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- le 1-(C-β-L-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- le 1-(C-α-L-fucopyranoside)-2-amino-propane ;
- le 1-(C-β-D-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- 20 - le 1-(C-α-D-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C-β-L-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C-α-L-fucopyranoside)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-β-D-fucopyranoside)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-α-D-fucopyranoside)-butyrique ;
- 25 - l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-β-L-fucopyranoside)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C-α-L-fucopyranoside)-butyrique ;
- l'acide 6-(C-β-D-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-α-D-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-L-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- 30 - l'acide 6-(C-α-L-fucopyranoside)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C-β-D-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;

WO 02/051428

68

PCT/FR01/04166

- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- 5 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-5-amino-hexanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- 10 - le 1-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol-4-céto-pentanoïque ;
- 15 - l'acide 5-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-hexane-2,6-diol-4-céto-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-4-hydroxy-pentanoïque ;
- 20 - l'acide 5-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- l'acide 5-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-4-amino-pentanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- 25 - le 1-(C- $\alpha$ -D-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\beta$ -L-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -L-fucopyranoside)-pentane-2,5-diol ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- 30 - le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-amino-propane ;

WO 02/051428

89

PCT/FR01/04166

- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-butyrique ;
- 5 - l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- 10 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- 15 - l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- 20 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-Glucopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- 25 - le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2-amino-propane ;
- le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- 30 - le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-butyrique ;

WO 02/051828

70

PCT/FR01/04166

- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-( $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-butyrique ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- 5 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- 10 - le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-hexane-2,6-diol ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- 15 - l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-hydroxy-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-amino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- l'acide 6-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-5-phénylamino-pentanoïque ;
- 20 - le 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- le 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-pentane-2,6-diol ;
- la 1-(C- $\beta$ -D-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 1-(C- $\alpha$ -D-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 1-(C- $\beta$ -L-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- 25 - la 1-(C- $\alpha$ -L-fucofuranosyl)-propane-2-one ;
- la 3'-(acétamido-C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-propane-2'-one ;
- la 3'-(acétamido-C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-propane-2'-one ;
- la 1-(C- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-hydroxyl-propane ;
- la 1-(C- $\alpha$ -D-galactopyranosyl)-2-amino-propane ;
- 30 - la 1-(acétamido-C- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;
- la 1-(acétamido-C- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-2-phénylamino-propane ;

WO 02/051028

PCT/FR01/04166

71

- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(acétamido-C-β-D-glucopyranosyl)-butyrique ;
- l'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-4-(acétamido-C-α-D-glucopyranosyl)-butyrique ;
- 5 - l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-céto-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-hydroxy-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- 10 - l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-amino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-phénylamino-hexanoïque ;
- la 1-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-hexane-2,8-diol ;
- la 1-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-hexane-2,8-diol ;
- 15 - l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-céto-pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-hydroxy- pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-hydroxy- pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-amino- pentanoïque ;
- 20 - l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-amino- pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-5-phénylamino- pentanoïque ;
- l'acide 6-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-5-phénylamino- pentanoïque ;
- la 1-(acétamido- C-β-D-glucopyranosyl)-pentane-2,8-diol ;
- la 1-(acétamido- C-α-D-glucopyranosyl)-pentane-2,8-diol.

25

29. Procédé de préparation des nouveaux dérivés C-glycoside répondant à la formule (II) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 25 à 28, pour lesquels X correspond à -CO-, caractérisé en ce qu'il consiste :

30

- à dissoudre dans de l'eau ou dans un mélange constitué d'eau et d'un solvant miscible dans l'eau, 1 équivalent d'un monosaccharide ou un polysaccharide de formule 'S tel que défini dans l'une quelconque des revendications précédente, à additionner entre 1 et 2 équivalents d'un composé β-dicétonique

WO 02/051828

72

PCT/FR01/04166

- de formule générale  $R''\text{-CO-CH}_2\text{-CO-R}$ , avec R tel que défini dans la revendication 1 et R'' correspondant à la définition donnée pour R' dans la revendication 1, étant entendu que R'' est différent de l'hydrogène, et entre 1 et 2 équivalents d'une base organique ou minérale, et à chauffer le mélange réactionnel à une température comprise entre 40 et 100 °C, pendant une durée comprise entre 3 et 30h,
- puis, après refroidissement, à laver le milieu réactionnel avec un solvant organique pouvant être choisi parmi l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane, le diéther, le diisopropyléther, le tertbutylméthyléther, la méthyléthylcétone,
  - à neutraliser la phase aqueuse par un acide minérale ou organique ou par passage sur une résine acide,
  - à concentrer puis à co-évaporer avec un solvant organique choisi parmi l'éthanol, le méthanol, le toluène et/ou l'isopropanol,
  - à sécher sous vide le produit obtenu, puis éventuellement à le purifier par chromatographie et/ou cristallisation.

30. Procédé de préparation suivant la revendication précédente, caractérisé en ce que le solvant miscible dans l'eau est choisi parmi le tétrahydrofuranne, le dioxane, la N-méthyl-pyrrolidine, le diméthylformamide, l'acétonitrile et/ou les alcools.

31. Procédé de préparation suivant l'une quelconque des revendications 29 et 30, caractérisé en ce que le solvant miscible dans l'eau est l'éthanol.

32. Procédé de préparation suivant l'une quelconque des revendications 29 à 31, caractérisé en ce que la base est une base minérale.

33. Procédé de préparation suivant l'une quelconque des revendications 29 à 32, caractérisé en ce que le nombre d'équivalent du composé  $\beta$ -dicétonique de formule générale  $R''\text{-CO-CH}_2\text{-CO-R}$  est compris entre 1 et 1,2.



WO 02/051828

PCT/FR01/04166

73

34. Procédé de préparation suivant l'une quelconque des revendications 29 à 33, caractérisé en ce que le nombre d'équivalent de la base est compris entre 1 et 1,2.
- 5 35. Procédé de préparation suivant l'une quelconque des revendications 29 à 34, caractérisé en ce que le mélange réactionnel est chauffé à une température comprise entre 75 et 90°C.
- 10 36. Procédé de préparation suivant l'une quelconque des revendications 29 à 35, caractérisé en ce que la durée de chauffage est comprise entre 5 et 15h.
37. Composition comprenant au moins un dérivé C-glycoside de formule (II) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 25 à 28.
- 15 38. Composition selon la revendication précédente, caractérisée par le fait qu'elle est destinée à un usage cosmétique ou pharmaceutique.
39. Composition cosmétique selon l'une quelconque des revendications 37 et 38, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (II) en une quantité représentant de 0,00001 % à 25% du poids total de la composition.
- 20 40. Composition selon l'une quelconque des revendications 37 à 39, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un dérivé C-glycoside répondant à la formule (II) en une quantité représentant de 0,0001 % à 10% du poids total de la composition.
- 25 41. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 37 à 40 pour le traitement cosmétique des matières kératiniques.
- 30 42. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 37 à 40 pour améliorer l'apparence des matières kératiniques.

## 【国際公開パンフレット (コレクトバージョン)】

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
4 juillet 2002 (04.07.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/051828 A3(51) Classification internationale des brevets :  
C07D 309/10, A61K 748.31/351

(81) États désignés (national) : AT, AC, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SK, SL, SR, TH, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/04166(22) Date de dépôt international :  
21 décembre 2001 (21.12.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/16977 21 décembre 2000 (22.12.2000) FR

(84) États désignés (régional) : brevets ARIP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevets eurasiens (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevets européens (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LI, MC, NL, PT, SI, SK, TR), brevets OAPI (BF, BJ, CI, CG, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

(71) Déposant pour tous les États désignés sauf US :  
L'OREAL (FR/FR); 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).Publié :  
avec rapport de recherche internationale(72) Inventeurs et  
(55) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DALKO,  
Marie (FR/FR); 16, résidence de Châca de Courcelles,  
F-91190 Gif sur Yvette (FR); BRETON, Lionel (FR/FR);  
14, rue de Satory, F-78000 Versailles (FR).(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale : 3 janvier 2003(74) Mandataire : DODIN, Catherine; L'Oréal/D.P.I., 6, rue  
Bernard Sichelbe, F-92585 Chilly Cedex (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro continué de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL C-GLYCOSIDE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) Titre: NOUVEAU DERIVÉS C-GLYCOSIDES ET UTILISATION

(57) Abstract: The invention concerns novel C-glycoside derivatives, their synthesis methods and compositions containing them. The invention also concerns the use, in a physiologically acceptable medium, in a cosmetic composition or for preparing a pharmaceutical composition, of at least a C-glycoside derivative, the compound or composition being designed to stimulate synthesis of glycosaminoglycans containing a D-glucosamine and/or N-acetyl-D-glucosamine residue, advantageously proteoglycans containing hyaluronic acid, by fibroblasts and/or keratinocytes. The invention further concerns a cosmetic method using such a cosmetic composition.

(57) Abrégé: L'invention se rapporte à de nouveaux dérivés C-glycosides, leur procédé de synthèse et les compositions les contenant. Un autre de l'invention se rapporte à l'utilisation, dans un milieu physiologiquement acceptable, dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, d'au moins un dérivé C-glycoside, le composé ou la composition étant destinés à stimuler la synthèse des glycosaminoglycannes contenant un résidu D-glucosamine et/ou N-acétyl-D-glucosamine, avantageusement de l'acide hyaluronique, et/ou des protéoglycannes, avantageusement des protéoglycannes contenant de l'acide hyaluronique, par les fibroblastes et/ou les kératinocytes. L'invention se rapporte également à un procédé de traitement cosmétique utilisant une telle composition cosmétique.

WO 02/051828 A3

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT   |  | IP No. of Application No.<br>PCT/JP 01/04166                     |
|---|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>IPC 7 C07D309/10 A61K7/48 A61K31/351   |  |  |
| According to International Patent Classification (IPC) as to both national classification and IPC   |  |  |
| B. RELEVANT SEARCHED<br>Literature documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C07D A61K   |  |  |
| Documentation searched other than literature's documentation to the extent that each document is included in the search searched  |  |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, MPI Data, CHEM ABS Data   |  |  |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  |  |  |
| Category  | Relevance of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  |
| X   | F. RODRIGUES ET AL.: "A convenient, one-step, synthesis of beta-C-glycosidic ketones in aqueous media" CHEM. COMMUN. 2000, pages 2049-2050, XP002174157 the whole document | 29-36  |
| A   | FR 2 770 776 A (LVMH RECH) 14 May 1999 (1999-05-14) cited in the application the whole document  | 1-25   |
| Y   | FR 2 770 776 A (LVMH RECH) 14 May 1999 (1999-05-14) cited in the application the whole document  | 1-23   |
| Y   | US 4 446 312 A (NOYORI RYOJI ET AL) 1 May 1984 (1984-05-01) revendications   | 1-23   |
| A   |  | 25   |
|   | -/-  |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are cited in the examination of this C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are cited in annex.   |  |  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document not published on or after the international filing date<br>"L" document which may have double or priority claims or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (see 4.2.2.2)<br>"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but (also) in accordance with the principle of the very underlying the invention<br>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step unless the document is taken into account<br>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step unless the document is considered with one or more other such documents, each contribution being obvious in a sense defined in the art<br>"Z" document member of the same patent family |  |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>8 July 2002  |  | Date of mailing of the international search report<br>17/07/2002 |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.O. Box 2018, Patenkamp 2<br>NL-2200 RB Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 546-5040, Telex 51 051 aep nl,<br>Fax. (+31-70) 546-5010  |  | Authorized officer<br>de Nooy, A                                 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern. Application No.  
 PCT/JP 01/04166

| C. (Classification) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                        |
|---|--|------------------------|
| Category  | Character of documents, with indications, where appropriate, of the relevant passages  | Reference to claim No. |
| A   | B. SCHÖENBERGER ET AL.: "229. Enantioselective synthesis of pseudomonic acids. 1. Synthesis of key intermediates" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 65, 1982, pages 2333-2337, XP002174204 structure 10                         | 25                     |
| A   | M.G. HOFFMANN, R.R. SCHMIDT: "Reaktionen von Glycosyl-trichloracetimidaten mit silylierten C-Nucleophilen" LIEBIGS ANN. CHEM., 1985, pages 2403-2419, XP002174264 structure 8c   | 25                     |
| A   | J.M. BEMILLER ET AL.: "N-Substituted (beta-D-galactopyranosylmethyl)amines, and C-beta-D-galactopyranosylformamides, and related compounds" CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 200, 1990, pages 111-126, XP002174205 structure 19 | 25                     |
| A   | P.G. GOEKJIAN ET AL.: "Preferred conformation of C-glycosides. 6. Conformational similarity of glycosides and corresponding C-glycosides" J. ORG. CHEM., vol. 56, 1991, pages 6412-6422, XP002174206 structure 4           | 25                     |

Form PCT/ISA/210 (publication of second sheet) (July 1992)

PCT/FR 01/04166

Continuation of Box 1.2

Claim No: 25-28 (in part)

The current Claims 25-28 relate to a large variety of compounds, of which only a small number are supported under the terms of PCT Article 6 and/or disclosed under the terms of PCT Article 5. In the present case, the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure in the description to such an extent that it appears impossible to carry out a reasonable search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appeared supported and disclosed in the above sense, i.e. the parts relating to the compounds derived from xylose or fructose.

The applicant should note that claims or parts of claims directed to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that, in its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This will apply whether or not the claims have been amended after receipt of the international search report or in the course of any procedure under PCT Chapter II. He

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

 Invention Application No.  
 PC1/PK 01/04166

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| FR 2770776 A                              | 14-05-1999          | FR 2770776 A1              | 14-05-1999          |
|   |                     | DE 69801592 D1             | 11-10-2001          |
|   |                     | EP 1028705 A1              | 23-08-2000          |
|   |                     | ES 2163893 T3              | 01-02-2002          |
|   |                     | WO 9924009 A1              | 20-05-1999          |
|   |                     | JP 2001522791 T            | 20-11-2001          |
| US 4446312 A                              | 01-05-1984          | JP 1508893 C               | 26-07-1989          |
|   |                     | JP 57082386 A              | 22-05-1982          |
|   |                     | JP 63060748 B              | 25-11-1988          |
|   |                     | DE 3165444 D1              | 13-09-1984          |
|   |                     | EP 0052340 A1              | 26-05-1982          |

| RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE   |  | Date: internationale No:<br>PCT/FR 01/04166                      |
|---|--|--|
| A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE<br>CIB 7 C07D309/10 A61K7748 A61K31/351  |  |  |
| Selon la description internationale des brevets (CIB) ou la date selon la classification nationale et la CIB  |  |  |
| B. DOCUMENTS SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE<br>Documentaire internationale (système de classification selon des symboles de documents)<br>CIB 7 C07D A61K  |  |  |
| Documentaire consultable avec que la documentation primaire date à mesure que ces documents relatifs aux demandes sur lesquels a porté la recherche   |  |  |
| Base de données abstraites consultées en cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si possible, format de recherche (s))<br>EPO-internal, WPI Data, CHEM ABS Data   |  |  |
| C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS  |  |  |
| Contenu:  | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées                                    |
| X   | F. RODRIQUES ET AL.: "A convenient, one-step, synthesis of beta-C-glycosidic ketones in aqueous media"<br>CHEM COMMUN<br>2000, pages 2049-2050, XP002174157<br>le document en entier | 29-36<br>1-25  |
| A   | FR 2 770 776 A (LWPH RECH)<br>14 mai 1999 (1999-05-14)<br>cité dans la demande<br>le document en entier  | 1-23   |
| Y   | US 4 446 312 A (NOYORI RYOJI ET AL.)<br>1 mai 1984 (1984-05-01)<br>revendications  | 1-23<br>25   |
| Y   |  |  |
| A   |  |  |
| -/-   |  |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Voir le texte de cette C pour le fait de la base des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de brevets de brevets sont indiqués en annexe  |  |  |
| * Citations spéciales de documents cités:<br>"A" document décrivant l'état de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent<br>"B" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date<br>"C" document postérieur à un dépôt de brevet international de priorité ou cité pour décrire la date de publication d'une autre citation ou pour une citation spéciale (s) indiquée(s)<br>"D" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autre moyen<br>"E" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée<br>"F" document ultérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité et l'apparition est postérieure à l'état de la technique au moment de la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée<br>"G" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"H" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"I" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"J" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"K" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"L" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"M" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"N" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"O" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"P" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"Q" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"R" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"S" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"T" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"U" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"V" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"W" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"X" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"Y" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications<br>"Z" document postérieur à la date de dépôt international ou la date de priorité revendiquée, mais considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications, mais ne peut être considéré comme pertinent pour l'ensemble des revendications |  |  |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectuée   |  | Date d'expiration du présent rapport de recherche internationale |
| 8 juillet 2002  |  | 17/07/2002   |
| Nom et adresse postale de l'administration d'origine de la recherche internationale<br>Office Européen des Brevets, P.O. Box 1, 69110 Strasbourg 2<br>NL - 6500 LA Haye<br>Tél. (+31-70) 340-4000, Tlx. 01 651 400 01<br>Fax: (+31-70) 340-8010   |  | Fonctionnaire autorisé<br>de Nooy, A                             |

Formule PCT/CA/10 (révisée le 10/01/1992)

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale de  
PCT/r.R. 01/04166

| Cliquez DOCUMENTS CHOISIS COMME PERTINENTS |  |                           |
|--|--|---------------------------|
| Catégorie                                  | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | nt. des références citées |
| A  | B. SCHÖNBERGER ET AL.: "229. Enantioselective synthesis of pseudomonic acids. I. Synthesis of key intermediates" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 65, 1982, pages 2333-2337, XP002174204 structure 10                          | 25                        |
| A  | M.G. HOFFMANN, R.R. SCHMIDT: "Reaktionen von Glycosyl-trichloracetimidaten mit silylierten C-Nucleophilen" LIEBIGS ANN. CHEM., 1985, pages 2403-2419, XP002174264 structure 8c   | 25                        |
| A  | J.M. BENILLER ET AL.: "N-Substituted (beta-D-galactopyranosylmethyl)amines, and C-beta-D-galactopyranosylformamides, and related compounds" CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 200, 1990, pages 111-126, XP002174205 structure 19 | 25                        |
| A  | P.G. GOEKJIAN ET AL.: "Preferred conformation of C-glycosides. 6. Conformational similarity of glycosides and corresponding C-glycosides" J. ORG. CHEM., vol. 56, 1991, pages 6412-6422, XP002174206 structure 4           | 25                        |

Formule PCT/ISA/212 (voir la rubrique 4.2 du PCT)



|  |   |
|--|---|
|  | doc international n°<br>PCT/FR 01/04166 |
| <b>Cadre I - Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche</b><br>(suite du point 1 de la première feuille)  |   |
| Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:  |   |
| 1. <input type="checkbox"/> Les revendications n°<br>se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:  |   |
| 2. <input checked="" type="checkbox"/> Les revendications n° 25-28 (partiellement)<br>se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour<br>qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:<br>voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210 |   |
| 3. <input type="checkbox"/> Les revendications n°<br>sont des revendications dépendantes et ne sont pas régies conformément aux dispositions de la dernière et de la<br>troisième phrases de la règle 6.4 (d).   |   |
| <b>Cadre II - Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)</b>  |   |
| L'administration estime que la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:  |   |
| 1. <input type="checkbox"/> Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche<br>internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.   |   |
| 2. <input type="checkbox"/> Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétaient ont pu être effectuées sans effort particulier<br>justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a recouvré le paiement d'aucune taxe de cette nature.   |   |
| 3. <input type="checkbox"/> Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent<br>rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir<br>les revendications n°.  |   |
| 4. <input type="checkbox"/> Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport<br>de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est<br>couverte par les revendications n°.   |   |
| Remarque quant à la réserve:   |   |
| <input type="checkbox"/> Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.   |   |
| <input type="checkbox"/> Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.  |   |
| Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la première feuille (1)) (Juillet 1997)   |   |

Demande internationale No. PCT/FR 01 04166

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICQUES SUR PCTISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 25-28 (partiellement)

Les revendications 25-28 présentes ont trait à une très grande variété de composés. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqués. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux composés dérivés de xylose ou de fucose.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux numéros de familles de brevets

Dossier international No

PC1/IR 01/04166

| Document breveté<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membres de la<br>famille de brevets | Date de<br>publication |
|---|------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| FR 2770776 A                                | 14-05-1999             | FR 2770776 A1                       | 14-05-1999             |
|   |                        | DE 69801592 D1                      | 11-10-2001             |
|   |                        | EP 1028705 A1                       | 23-08-2000             |
|   |                        | ES 2163893 T3                       | 01-02-2002             |
|   |                        | WO 9924009 A1                       | 20-05-1999             |
|   |                        | JP 2001522791 T                     | 20-11-2001             |
| US 4446312 A                                | 01-05-1984             | JP 1503893 C                        | 26-07-1989             |
|   |                        | JP 57082386 A                       | 22-05-1982             |
|   |                        | JP 63060748 B                       | 25-11-1988             |
|   |                        | DE 3165444 D1                       | 13-09-1984             |
|   |                        | EP 0052340 A1                       | 26-05-1982             |

Formule de PCT/ISA/210 (première version du format) 2 (juin 1992)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 309/10

F I

A 6 1 K 31/351

A 6 1 P 17/16

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 309/10

テーマコード (参考)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GM,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BC,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考) 4C037 DA07

4C062 AA08 AA18

4C083 AA082 AA122 AC012 AC072 AC122 AC242 AC422 AC442 AC542 AC841

AC842 AD092 AD132 AD152 AD162 AD172 CC02 CC03 CC05 CC31

DD27 DD32 DD33 DD41 EE05 EE09 EE12 EE13 FF01 FF04

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA07 MA01 MA04 MA28 MA63 NA14

ZA89 ZB01 ZB21

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】平成17年5月26日(2005.5.26)

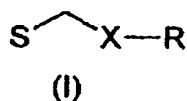
【公表番号】特表2004-525877(P2004-525877A)  
 【公表日】平成16年8月26日(2004.8.26)  
 【年通号数】公開・登録公報2004-033  
 【出願番号】特願2002-552923(P2002-552923)  
 【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 307/20  
 A 6 1 K 7/00  
 A 6 1 K 31/341  
 A 6 1 K 31/351  
 A 6 1 P 17/16  
 A 6 1 P 43/00  
 C 0 7 D 309/10

【F I】

C 0 7 D 307/20  
 A 6 1 K 7/00 D  
 A 6 1 K 7/00 N  
 A 6 1 K 7/00 R  
 A 6 1 K 31/341  
 A 6 1 K 31/351  
 A 6 1 P 17/16  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 C 0 7 D 309/10

【手続補正書】  
 【提出日】平成15年8月26日(2003.8.26)  
 【手続補正1】  
 【補正対象書類名】特許請求の範囲  
 【補正対象項目名】全文  
 【補正方法】変更  
 【補正の内容】  
 【特許請求の範囲】  
 【請求項1】  
 【独の式(I)】:



〔上式中、

- Sは、ピラノース及び／又はフラノース型、及びL及び／又はD系の単糖類又は20糖単位までの多糖類を表し、該単糖類又は多糖類は、必ずフリーである少なくとも一のヒドロキシル官能基、及び／又は場合によっては一又は複数の保護されていてもよいアミン官能基を有しており、
- S-CH<sub>2</sub> X結合は、アノマー-C性の結合を表し、
- Xは：-CO-、-CH(OH)-、-CH(NR<sub>1</sub> R<sub>2</sub>)-、-CHR'-、-C(=CHR')-か

ら選択される基を表し、

— Rは、直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和のアルキル、ペルフルオロアルキル又はヒドロフルオロアルキル鎖、シクロアルキル、シクロペルフルオロアルキル又はシクロヒドロフルオロアルキル環で1～18の炭素原子を有するもの、フェニル又はベンジル基を表し、ここで該鎖、該環又は該基が、少なくとも一の置換されていてもよいシクロアルキル、アリール又は複素環基、及び／又はヒドロフルオロアルキル、ペルフルオロアルキル、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONHR}''''_2$ 、 $-\text{COOR}''''_2$ 、 $-\text{NR}''''_1$ 、 $\text{R}''''_2$ 、 $-\text{SR}''''_1$ 、 $-\text{OR}''''_1$ から選択される少なくとも一の基で置換されていてもよく、ケイ素、窒素、硫黄、酸素から選択される一又は複数のヘテロ原子を挿入可能なものであり、

—  $\text{R}'$ 、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は同一でも異なってもよく、Rに付与されたものと同じ定義を有し、また水素及びヒドロキシル基を表してもよく、

—  $\text{R}'_1$ 、 $\text{R}'_2$ 、 $\text{R}''_1$ 、 $\text{R}''_2$ 、 $\text{R}'''_1$ 、 $\text{R}'''_2$  は同一でも異なってもよく、水素原子、又は直鎖状又は分枝状で飽和又は不飽和のアルキル、ヒドロキシル、ペルフルオロアルキル及び／又はヒドロフルオロアルキル基で1～30の炭素原子を有するものから選択される基を表す]

に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体、あるいはその生理学的に許容可能な塩又はその光学もしくは幾何異性体の、生理学的に許容可能な媒体を含有する化粧品用組成物における使用であって、該組成物が、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、プロテオグリカン類、及び／又はD-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類の合成を刺激することを意図しているものである使用。

#### 【請求項2】

生理学的に許容可能な媒体を含有する化粧品用組成物における、線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、プロテオグリカン類、及び／又はD-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類の合成を刺激する薬剤としての、請求項1に記載の少なくとも一の式(I)のC-グリコシド誘導体の使用。

#### 【請求項3】

前記誘導体又は組成物が、ヒアルロン酸を含有するプロテオグリカン類及び／又はヒアルロン酸の合成を刺激することを意図したものである請求項1又は2に記載の使用。

#### 【請求項4】

生理学的に許容可能な媒体を含有する製薬用又は皮膚用組成物の製造における請求項1に記載の式(I)の少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用であって、該組成物が線維芽細胞及び／又はケラチノサイトによる、プロテオグリカン類、及び／又はD-グルコサミン及び／又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を有するグリコサミノグリカン類の合成を刺激することを意図したものである使用。

#### 【請求項5】

前記製薬用又は皮膚用組成物が、ヒアルロン酸を含有するプロテオグリカン類及び／又はヒアルロン酸の合成を刺激することを意図したものである請求項4に記載の使用。

#### 【請求項6】

$\text{R}'$ 、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  が同一でも異なってもよく、請求項1に記載のRのものと同じ定義を有し、またヒドロキシル基を表してもよいことを特徴とする、請求項1ないし5のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用。

#### 【請求項7】

Sが、ピラノース及び／又はフラノース型、及びL及び／又はD系の単糖類又は6までの糖単位を有する多糖類を表し、該単糖類又は多糖類が、必ずフリーである少なくとも一のヒドロキシル官能基、及び／又は場合によっては一又は複数の必ず保護されているアミン官能基を有していることを特徴とする、請求項1ないし6のいずれか1項に記載の式(I)に相当する少なくとも一のC-グリコシド誘導体の使用。

#### 【請求項8】

Sが、D-グルコース、D-ガラクトース、D-マンノース、D-キシロース、D-リキソ